

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

**FÜHNER-WIELANDS
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN**

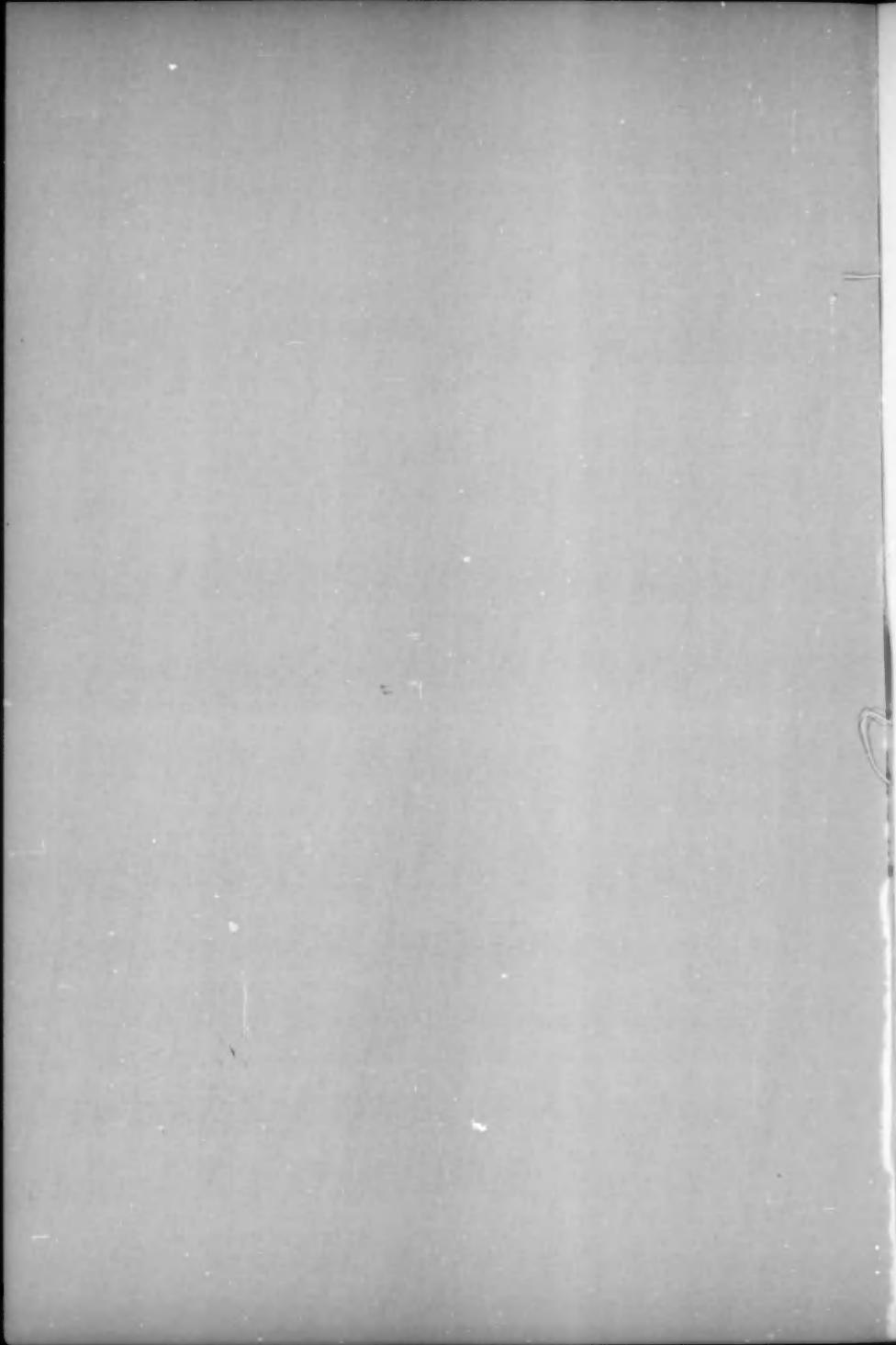
**UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
HERAUSGEgeben VON**

**B. BEHRENS
PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT KIEL**

**15. BAND, HEFT 1
MIT 3 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 23. MAI 1954)**



**SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1954**



Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. WALTHER SCHWARZACHER).

Zur tödlichen Pyramidonvergiftung beim Kleinkind. (Chemischer Nachweis an der faulen Leiche.)

Von

H. JANCSCH und N. WÖLKART.

(Eingegangen am 17. Februar 1954.)

Nach der Darstellung des Pyramidons durch STOLZ (1893) galt dieses lange Zeit hindurch als völlig ungefährlich; noch RHODE konnte in seiner zusammenfassenden Darstellung über die Pharmakologie des Pyramidons darauf hinweisen, daß letale Dosen beim Menschen nicht bekannt seien. Zwei Jahre später beschrieb ROTKY erstmalig einen schweren Vergiftungsfall (36jährig ♀, 7 g Pyramidon im Laufe einer Nacht, 2 g in einer Dosis). Schon im darauffolgenden Jahr berichtete GEILL über einen Fall akuter tödlicher Pyramidonvergiftung. Seither ist eine ganze Anzahl weiterer solcher Fälle bekanntgeworden, so daß über die unter besonderen Umständen höchste Gefährlichkeit dieses sonst so segensreichen, weit verbreiteten Medikamentes kein Zweifel bestehen kann. Wieweit man heute bereits davon entfernt ist, Pyramidon als harmloses Medikament anzusehen, zeigt die Tatsache, daß es in den USA. sogar in die „Dangerous Drug Act“ aufgenommen wurde. Die Problematik Pyramidon und Agranulocytose in dieser Arbeit außer Acht lassend, seien nachfolgend ganz kurz die Fälle der bisher berichteten akuten tödlichen Pyramidonvergiftungen angeführt; dies deshalb, da auch bei den Arbeiten aus jüngster Zeit die Anzahl zu gering angegeben ist.

Fall 1. GEILL (1926): 22jährig ♀; unbekannte Dosis, bewußtlos aufgefunden, $\frac{1}{2}$ Std später gestorben. Chem.: Aus 4000 g Leichenteilen 3 g Pyramidon.

Fall 2. WAGNER (1931): 41jährig ♀; unbekannte Dosis, tot aufgefunden. Chem.: Aus 100 g Mageninhalt 0,1 g Pyramidon, aus 100 g Leber 0,01 g Pyramidon. In den übrigen Organen qualitativ.

Fall 3. SCHNEIDER (1931): 41jährig ♂; Tabletten in der Gesamtmenge von 16 g Pyramidon. Tod nach etwa $\frac{1}{2}$ Std. Chem.: Aus 4000 g Leichenteilen 2 g Pyramidon.

Fall 4. SCHWARZACHER (1933): 33jährig ♀; unbekannte Dosis, Tod nach etwa 2 Std. Chem.: Aus 3156 g Leichenmaterial konnten 8,042 g Pyramidon isoliert werden; davon entfielen auf Magen-Darmtrakt 6,97 g Pyramidon.

Fall 5. VELTEN (1937): 19jährig ♂; 247 Tabletten à 0,1 g Pyramidon = etwa 25 g Substanz. Tod nach 1 Std. Zur quantitativen Bestimmung war zu wenig Untersuchungsmaterial asserviert worden. Qualitativ Pyramidon nachgewiesen.

Fall 6. REUTER (1938): 2jährlig ♀; 0,25 g Pyramidon in Oblate, Tod nach einigen Stunden. Chem.: In den Organen qualitativ nachgewiesen.

A. Vergiftungsfälle.

Fall 7. SCHULZ-ALLEN (1939): 2 Selbstmorde durch Pyramidon; die Arbeit stand uns leider nicht zur Verfügung.

Fall 8. BESSAU, HEUBNER, MÜLLER-HESS (1944): 7 Monate ♂; 0,8—0,9 g Pyramidon in Kakaobutter-Supp., *oral*. Tod nach 2½ Std. wurde wegen gleichzeitig bestehenden Darmkatarrha nur in bedingt kausalen Zusammenhang gebracht. Chem.: Aus 143 g Magen und Dünndarm etwa 12 mg Pyramidon; daneben 30 mg Rückstand, der die Proben der Salicylsäure ergab.

Fall 9. ERCKELENS (1948): 24jährig ♂; 5 g Pyramidon per Clysma. Tod nach 35 min. Chem.: Untersuchung von Organteilen ergab keinen positiven Befund, da durch die lange Bahnversandzeit die Organe stark faulig verändert waren.

Fall 10. NIXDORF (1949): 2 Fälle schwerer Pyramidonvergiftung, davon einer letal. (3 g bei 1½-jährigem, 6 g bei 12-jährigem Kind.)

Fall 11. HALLERMANN, ILLCHMANN-CHRIST (1951): 14 Monate ♂; 2 Supp., „*Distonal forte*“ (à 0,9 g Pyramidon). Tod nach 8 Std. Chem.: Qualitativ nachgewiesen. Quantitativ wegen zu geringen Materialien nicht möglich gewesen.

Fall 12. GÖSSNER (1952): 6jährig ♀; gestrichener Teelöffel — etwa 3 g Pyramidon. Tod nach 4 Std. Chem.: In Organen und Mageninhalt Pyramidon qualitativ nachgewiesen.

Fall 13. DELL'ERRA (1953): 3 Monate ♀; 1,5 g Pyramidon rectal. Tod nach 15 Std. Chem.: Modifizierter colorimetrischer Nachweis nach Lohss & Kallen; größter Prozentsatz im Blut, geringer in Leber und Niere.

Dafür hinaus wird man wohl auch den Fall von HESS der Pyramidonvergiftung zurechnen können, da das verabreichte Medikament — Novalgin — nichts anderes ist als Pyramidon, das durch Anlagerung einer Sulfosäuregruppe wasserlöslich gemacht wurde. Nach HESS „gibt es keinen Anhalt, daß es andere Erscheinungen macht als die, die auch dem Pyramidon zukommen“.

Fall 14. HESS (1950): 52jährige Frau, Cholelithiasis, leichter Ikterus; am Beginn Spasmalgin und Dolantin gegen Koliken, später Versuch, mit Novalgin auszukommen. Bei der ersten intravenösen Gabe kam es bei langsamer Injektion nach 0,4 cm³ plötzlich zu starkem Erregungszustand mit Atemstillstand, Asphyxie und universellem Capillarpasmus. Patientin äußerte kaum verständlich, daß sie das nicht vertrage. Injektion wurde unterbrochen. Puls bis 2 min nach Beginn dieses Zustandes noch schwach gefüllt, frequent, regelmäßig, setzte aus. Trotz Analgetica, Antistin, Calcium Exitus. Zustand machte den Eindruck des anaphylaktischen Schockes. HESS rechnet den Fall zu dem Formenkreis der fakultativ allergiebedingten Krankheiten im Sinne BERGERS. Anamnestisch war eine Neigung der Patientin zu allergischen Reaktionen vorhanden (bei subcutanen Atropingaben traten regelmäßig Hautquaddeln auf). Auch STARKENSTEIN sieht im Pyramidon ein Allergen, das mitunter außerordentlich starke Symptome hervorrufen kann.

Schließlich sei noch ein schwerer Vergiftungsfall nach KOCH erwähnt. 8jährig ♂; 10 cm³ 20%iger Pyramidonlösung (also 2 g Pyramidon) in 4 min intravenös. Sofort klonisch-tonischer Krampfzustand, ähnlich Status epilepticus. Kreislauf schlecht. Da nach 5 min der Krampfzustand nachließ, Evipan gewöhnlicher Konzentration intravenös. Schon nach 1,75 cm³ löste sich der Krampf, die Atmung wurde normal. Nach 24stündigem Schlaf wieder gesund.

Der Mechanismus der Pyramidonvergiftung kann im wesentlichen als eine Erregung der corticalen und subcorticalen Zentren gewertet

werden. Es kommt zur Enthemmung der Schaltneurone und dadurch zu epileptiformen oder auch tetanischen Krämpfen, wie sie bei der Strychninvergiftung bekannt sind. Tatsächlich hat sich das bei Strychninvergiftung empfohlene Evipan (BRAUN) im Falle KOCH als rettend gegen die schweren Pyramidonkrämpfe erwiesen. Neben der zentralen — bei Dosis medicinalis antipyretischen und analgetischen Komponente — tritt jedoch bei Pyramidon der zusätzliche peripherer Angriffspunkt besonders stark in Erscheinung; es wirkt stark spasmolytisch auf die glatte Muskulatur der peripheren Gefäße, bewirkt aber auch eine Erweiterung der Coronargefäße. Bei toxischen Dosen führt diese 2. Wirkungskomponente zu dem immer wieder beobachteten schweren peripheren Kreislaufversagen, das hochgradige Hyperämie und pericapilläres Ödem von Leber und Gehirn zur Folge hat. In den beschriebenen Fällen standen die schweren tonisch-klonischen Krämpfe im Vordergrund der Symptome; als Todesursache wurde aber von der Mehrzahl der Autoren Herzlähmung durch peripheren Kreislaufkollaps angesehen.

Bezüglich der Toxicität des Pyramidons ist zu sagen, daß die nach außen hin völlig symptomlosen und die rasch tödlichen Dosen auffällig nahe beieinander liegen (HEUBNER), weshalb vor rascher intravenöser Verabreichung von Pyramidon ausdrücklich gewarnt wird (FAHNDRICH und JUNKERSDORF). Dies wird auch von KOCH, der sich mit der Toxikologie des Pyramidons bei der akuten Pyramidonvergiftung im Tierversuch eingehend beschäftigte, unterstrichen. Nach diesem Autor bestehen erhebliche Unterschiede in der Giftwirkung, wenn die Applikationsart gewechselt wird. KOCH und HÜBNER kamen auf Grund ihrer Beobachtungen bei Mäusen zu dem Ergebnis, daß bei subcutaner Applikation gering konzentrierte Pyramidonlösungen infolge langsamerer Resorption wesentlich weniger giftig waren, als höher konzentrierte; sie schlossen daraus, daß die Resorptionsgeschwindigkeit und damit die Menge des an das ZNS in der Zeiteinheit herantretenden Pyramidons von Bedeutung ist. Sie fanden weiter auf Grund von Tierversuchen, daß Pyramidon intravenös doppelt so giftig ist als subcutan und 10mal so giftig gegenüber der peroralen Verabreichung. Ein von der wissenschaftlichen Abteilung des Bayer-Werks abgegebenes Gutachten erklärt auf Grund von Tierversuchen an Ratten und Kaninchen, daß das Pyramidon beim Menschen bei rectaler Zufuhr mindestens 3mal schneller resorbiert wird als bei peroraler Verabreichung (zit. ERCKELENS). Wenn man in diesem Zusammenhang die Fälle von HALLERMANN, ILLCHMANN-CHRIST, ERCKELENS, DELL'ERRA, aber auch den im folgenden von uns mitgeteilten Fall berücksichtigt, wird man der Meinung ERCKELENS zu stimmen, daß es allgemein für alle Medikamente zutrifft, bei rectaler Zufuhr führe schon ein Drittel der oral toxisch wirkenden Dosis zu Vergiftungsscheinungen.

In jüngster Zeit haben sich HALLERMANN und ILLCHMANN-CHRIST sehr aufführlich mit den pathologisch-anatomischen, vor allem aber histopathologischen Veränderungen des Gehirnes bei akuter tödlicher Ditolonalvergiftung beschäftigt, die sie auf Grund eingehender pharmakodynamischer Erwägungen der Pyramidonvergiftung zurechnen. Beide Autoren kommen ebenso wie BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS zur Ansicht, daß der im Ditolonal neben dem Pyramidon noch vorhandene Ester (Trichlorbutylalkoholsalicylsäureester) nur wenig zur Gesamtwirkung des Präparates beitrage bzw. die Wirksamkeit des Pyramidons nicht wesentlich verschiebe.

Die Richtigkeit dieser Erwägungen, im Ditolonal sei das Pyramidon als die giftige Komponente anzusehen, wird durch einen von uns bearbeiteten Fall bewiesen. Dabei wurde bei fast gleichen Begleitumständen des Pyramidon ohne jede Beimengung anderer Medikamente verabreicht. Die resultierenden Symptome und Folgen waren die gleichen, wie bei den erwähnten Ditolonfällen. Im eigenen Fall ist überdies — unseres Wissens erstmalig — der qualitative Pyramidonnachweis und eine Mengenbestimmung an einer faulen exhumierten Leiche durchgeführt worden.

Am 31. 3. 50 wurde das Institut vom Bezirksgericht in T. telefonisch verständigt, es sei am 29. 3. in A. der 9 Monate alte H. G. plötzlich gestorben, nachdem er einige Wochen hindurch an Halsentzündung erkrankt war, der behandelnde Arzt aber keine ernstern Symptome wahrgenommen hatte. Bei der noch am 31. 3. durchgeführten Sektion wurde folgender auszugweiser Befund erhoben: Männliches Kleinkind, 75 cm groß, in allen Teilen wohlgebildet, in gutem Ernährungszustand, gepflegt. Die Haut im allgemeinen blaßwächsern, am Rücken und an den seitlichen Körperpartien ausgedehnte flächenhafte, grauviolette Totenflecke. Aus Mund und Nase etwas bräunliche Flüssigkeit abgeflossen. Die Augenbindehäute blaßgrauweiß, Pupillen beiderseits gleichweit, mittelweit, rund. Bauchhaut grünlich verfärbt. Hände verkrampft, beiderseits Faustschluß. Füße überstreckt, die Zehen stärker gegen die Fußsohle gebeugt. Innerlich: Die weichen Schädeldecken blaßgraurosa, von diffus verteilten, bis linsengroßen, schwarzen Blutaustritten durchsetzt. Die weichen Hirnhäute glatt, glänzend, sehr hyperämisch, das Gehirn im gesamten beträchtlich geschwollen, die Windungen abgeflacht, die Furchen hochgradig verstrichen, die Kleinhirntonsillen gegen das Hinterhauptsloch vorgepreßt. Das Hirngewebe stark durchfeuchtet, das Marklager mit reichlich rasch zerfließlichen Blutpunkten durchsetzt. Die Hirnkammern stark eingeengt, spaltförmig. Gefäße am Hirngrunde zart, o. B. Gelbbraunliche Flüssigkeit in Rachen und Speiseröhre, Rachenring entzündlich gerötet. Die Gaumenmandeln entzündlich gerötet und vergrößert. Aus beiden Bronchien und den größeren Luftwegen quillt reichlich gelbbraunliche Flüssigkeit, der gleichen Beschaffenheit, wie sie in der Speiseröhre gefunden wurde. Die Lungen sehr gut gewölbt, hellgraurosa, lufthaltig, Lungenfell überall glatt, spiegelnd. Lungengewebe mäßig feucht, blutreich, nirgends Verdichtungsherde. Herz entsprechend groß, unter dem Epikard im Bereich der Herzkrone und des rechten Herzohres mäßig reichlich punktförmige, bis stecknadelpkopfgroße Blutaustritte. Fetales Blutwege geschlossen. Herzmuskel blaßgraurosa, an der Schnittfläche etwas trübe. Leber entsprechend groß, scharfrandig, schlaff, an der Schnittfläche das Gewebe etwas gequollen, unregelmäßig gelbgraurosa gefleckt, Zeichnung verwaschen. Milz entsprechend groß,

Follikel deutlich erkennbar. Nebennieren ohne auffällige Lipoidausschwemmung, das Mark in beginnender Autolyse. Das Nierengewebe an der Schnittfläche granulosa, trübe, Zeichnung etwas verwaschen. Im Magen etwa 15 cm³ gelbbraunliche Flüssigkeit. Im gesamten Dünndarm reichlich schwappender, gallig gefärbter, dünnflüssiger Inhalt, im oberen Dickdarmabschnitt gelblicher, breiiger Kot, der untere Abschnitt zusammengezogen, leer. Die Schleimhaut des Darmtraktes gequollen, hyperämisch, die Peyerischen Plaques vergroßert, beatartig vorspringend. Die Lymphknöpfchen des Darmtraktes bis hinsekorngroß.

Nach diesem Befund war am ehesten an einen akuten toxischen Darmkatarrh zu denken, der durch wäßrige Hirnschwellung zum Tode an Hirnlähmung geführt hatte. Das Gutachten wurde nach Abschluß der histologischen Untersuchungen in Aussicht gestellt. Nach Beendigung der Sektion wurde dem Obduzenten überdies eine Schachtel mit 4 unversehrten und Bruchstücken von etwa 3 weiteren Stuhlzäpfchen mit der Angabe überreicht, es seien dem Kind 2 Zäpfchen am Tage vor dem Todeseintritt im Abstand von 12 Std verabreicht worden. Die Schachtel trug neben der Apothekenvignette die Signatur „Pyramidon 0,1“; beigeschlossen fand sich die auf den Namen des Kindes lautende entsprechende fachärztliche Verschreibung.

Die chemische Untersuchung von 3 Zäpfchen, die vorsichtshalber durchgeführt wurde — ein Verdacht auf Pyramidonvergiftung war bis dahin nicht gegeben — führte zu einem überraschenden Ergebnis.

Untersuchung der Stuhlzäpfchen.

In den Fächern des am 31. 5. übergebenen Schädelchens befanden sich 4 ganze und Bruchstücke von Stuhlzäpfchen, die sich annähernd zu 3 weiteren Zäpfchen ergänzen ließen. Die chemische Untersuchung wurde auf Pyramidon und die Bestimmung des Pyramidons in 3 Zäpfchen vorgenommen.

Ein Bruchstück wurde mit heißem Wasser digeriert. Nach dem Erkalten wurde der unlösliche Anteil abgetrennt; die Flüssigkeit gab mit Eisenchlorid Blaufärbung, mit Nitrit und Essigsäure Blaufärbung, mit Jod-Jodkaliumlösung einen brauen Niederschlag, der sich alsbald unter Violettfärbung der Flüssigkeit löste. Kalium-Quecksilberjodid brachte reichlichen Niederschlag hervor. Der Geschmack der Lösung war leicht bitterlich, nach Pyramidon.

Zur quantitativen Bestimmung wurden 3 Zäpfchen verwendet. Das erste hatte ein Gewicht von 2,17 g, das zweite ein Gewicht von 2,1446 g, das dritte wog 2,2456 g. Die Zäpfchen wurden mit heißem Wasser erschöpfend ausgezogen, bis eine Probe der Flüssigkeit mit Eisenchlorid keine Reaktion mehr zeigte. Zäpfchen 1: die Flüssigkeit wurde mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttet, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat entwassert und in einer gewogenen Schale vorsichtig verdunstet. Das Gewicht des schwach gelb gefärbten, kristallinischen Rückstandes betrug nach dem Trocknen bis zur Konstanz 0,453 g. Der Schmelzpunkt dieser Kristalle wurde zu 107,2° C gefunden. Zäpfchen 2: in der gleichen Weise verarbeitet, lieferte einen Rückstand, der ein Gewicht von 0,348 g hatte. Der Schmelzpunkt lag bei 108° C. Zäpfchen 3: der Rückstand wog 0,7127 g. Der Schmelzpunkt lag bei 108° C. Die Schmelzpunktbestimmung geschah mit dem Mikroschmelzpunktbestimmungsapparat nach KOFLER.

A. Vergiftungsfälle.

Das abgegebene Gutachten lautete: die untersuchten Stuhlzäpfchen enthielten Pyramidon. Der Gehalt an Pyramidon wurde in 3 Zäpfchen bestimmt.

	Gewicht	Pyramidongehalt
1. Zäpfchen	2,1700 g	0,6453 g = 29,7 %
2. Zäpfchen	2,1446 g	0,6348 g = 29,6 %
3. Zäpfchen	2,2456 g	0,7127 g = 31,7 %

Es konnte somit keinem Zweifel unterliegen, daß die Zäpfchen das 6fache der beabsichtigten Dosis Pyramidon enthielten, somit statt Zäpfchen „pro infantibus“ solche für Erwachsene abgegeben worden waren.

Die histologische Untersuchung der in das Institut mitgenommenen Organscheiben ergab:

Tonsille. Lymphatisches Gewebe zeigt große Funktionszentren, beträchtliche chronische Tonsillitis.

Dünndarm. Schleimhaut teilweise autolytisch, Oberflächenepithel zumeist fehlend. Schleimhautstroma enthält mäßig reichlich Lymphocyten, Plasmazellen und eosinophil gekörnte Leukocyten. Submucosa unauffällig, ebenso Muscularis propria. Das lymphatische Gewebe der Schleimhaut gut entwickelt, Funktionszentren vergrößert, Serosa o. B.

Leber. Geringgradiges Ödem. Im Protoplasma der Leberzellen, vorwiegend zentral, reichlich kleinste Fettröpfchen. Leberzellkerne nicht auffällig verändert. Bindegewebe der periportalen Felder o. B.

Niere. Geringgradige trübe Schwellung, leichtes Ödema.

Herzmuskel. Geringgradige trübe Schwellung, leichtes Ödem.

Es konnten somit die schon makroskopisch festgestellten Veränderungen bestätigt werden, ohne daß man jedoch von schweren Organdegenerationen hätte sprechen können. Dies im Zusammenhang mit dem Ergebnis der chemischen Untersuchung ergab nunmehr den dringenden Verdacht einer Pyramidonvergiftung. Die darauf von uns veranlaßten, in dieser Richtung durchgeföhrten behördlichen Erhebungen brachten folgende Vorgeschichte zutage:

Das Kind erkrankte am 4. 3. 50 an einer Gaumenmandelentzündung. Vom Beginn der Erkrankung bis zum 27. 3. 50 war die Temperatur zeitweise erhöht, der Knabe jedoch während dieser Zeit frisch und munter, hatte guten Appetit und täglich Stuhl. Am 26. 3. 50 brachten ihn die Eltern zum Facharzt, der Stuhlzäpfchen mit Gehalt von 0,1 g Pyramidon verschrieb. Nach Einführung des 1. Zäpfchens am 28. 3. 50 um 17th Uhr wurde das Kind kurze Zeit später unruhig, es schrie und mußte herumgetragen werden. Dann schlief es ein und hatte bis zum Morgen des nächsten Tages einen guten Schlaf. Gegen 5 Uhr morgens führte die Mutter abermals ein Zäpfchen ein. Um 5¹⁵ Uhr gab sie dem Kinde das Fläschchen mit 200 g Milch, 100 g Wasser, 3 Kaffeelöffel Gustin und 3 Kaffeelöffel Zucker. Bei der Nahrungsaufnahme zeigte das Kind große Appetitlosigkeit, nahm mit Mühe die Hälfte des Fläschchens. Gegen 6³⁰ Uhr fand die Mutter das Kind „mit schämmendem Mund, furchtbar stark heraustrtenden Augen, mit stechendem Blick“ vor. Es stellte sich auch Atemnot ein, ebenso starker Schweißausbruch. Die Mutter bemerkte, wie das Kind immer mehr verfiel, bewußtlos wurde und schwer nach Luft rang. Das Herz schlug rasend schnell. Man gab dem Kinde warme Wickel,

doch änderte sich sein Zustand nicht, der Körper war verkrampft, die Beine waren bis zu den Hüften steif, mit den Armen machte es verkrampfte, zuckende Bewegungen. Nach einem Einlauf lösten sich die Hände etwas, sonst änderte sich der Zustand bis zum Todeseintritt gegen 14 Uhr des gleichen Tages nicht mehr.

Da zum Zeitpunkt der Obduktion keiner der beschriebenen Umstände bekanntgewesen war, somit keine Veranlassung zur chemischen Untersuchung von Leichenteilen bestand, waren diese auch nicht aufbewahrt worden. Im Interesse der lückenlosen Aufklärung des Falles mußte aber versucht werden, nun nachträglich Pyramidon in der Leiche sowohl qualitativ, im Hinblick auf den Umstand der Überdosierung aber auch quantitativ nachzuweisen.

Die am 17. 6. 50 durchgeführte Exhumierung zeigte die Leiche bereits im Zustande vorgeschritten Fäulnis und Erweichung. Die Brust- und Baucheingeweide, die zusammen mit dem Gehirn eine breiige Masse darstellten, in der noch Teile von Leber, Lunge, Herz, Zunge, Niere und des Magen-Darmtraktes erkennbar waren, wurden der Leiche entnommen.

Die Organteile bestanden aus: Gehirn 630 g, Leber 190 g, Herz, Lunge, Zunge 154 g, Niere 20 g, Magen-Darm 174 g.

Untersuchung der Organteile.

Die Organteile Leber, Herz, Lunge und Zunge wurden vereinigt und getrennt von Gehirn sowie von Niere und vom Magen-Darmtrakt verarbeitet. Die Organteile wurden nach Zerkleinerung mit weinsaurem Alkohol im Überschuß übergossen und etwa 8 Tage mit dem Alkohol digeriert. Hierauf wurde filtriert, das Unlösliche mit Alkohol gut nachgewaschen. Die alkoholischen Filtrate wurden im Vakuum eingedampft, die eingedampften Rückstände mit heißer Kochsalzlösung mehrmals ausgezogen. Die nun erhaltenen Filtrate wurden wieder im Vakuum bei gelinder Temperatur eingeengt, die Rückstände mit Alkohol steigender Konzentration ausgezogen; die schließlich erhaltenen Rückstände mit heißem Wasser aufgenommen, filtriert, bei saurer Reaktion mit Äther und sodann bei ammoniakalischer Reaktion erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherrückstände wurden nun mit Wasser aufgenommen, die Lösungen filtriert, die Filter gut nachgewaschen und nochmals bei ammoniakalischer Reaktion erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die nun erhaltenen Rückstände wurden bei Gehirn in 5 cm³, bei Leber, Herz, Lunge und Zunge in 8 cm³, bei der Niere in 5 cm³, und bei Magen-Darm in 5 cm³ Wasser gelöst. Die Prüfung auf Pyramidon in den Auszügen mit Eisenchlorid, mit Nitrit und Essigsäure, wobei blaue bis blauviolette Färbungen entstanden, mit Jod-Jodkalium, wobei ein brauner, bei längerem Stehen violetter Niederschlag entstand, sowie der Geschmack nach Pyramidon waren positiv.

Die quantitative Bestimmung wurde wie folgt durchgeführt: Verwendet wurde eine colorimetrische Bestimmung nach Oxydation des Pyramidons zu Benzoldiazoniumchlorid und Kupplung mit α -Naphthol bei ammoniakalischer Reaktion zu einem roten Farbstoff (VIEBÖCK). Die Oxydation wurde mit Bromwasser, die Wegnahme des Bromüberschusses mit schwefliger Säure vorgenommen. Vom Extrakt des Gehirnes wurden 0,1 cm³, von Magen und Darm 0,2 cm³, von den Brustorganen 0,1 cm³, von der Niere 1 cm³ genommen. Die entstandenen Färbungen wurden verglichen mit Testlösungen von Pyramidon, die in 1 cm³ 0,338 mg enthielten und von denen 0,1 cm³, 0,25 cm³, 0,5 cm³, 0,75 cm³ und 1,0 cm³ in der gleichen Weise mit den oben angeführten Reagenzien und zwar auch mit der gleichen Menge versetzt wurden.

A. Vergiftungsfälle.

Beim Gehirn wurden auf diese Weise 0,305 mg, bei den Brustorganen 0,236 mg, bei Magen und Darm 0,338 mg und bei der Niere 0,015 mg Pyramidon colorimetrisch festgestellt. Für die Gesamtmenge errechnet sich daraus beim Gehirn 15,25 mg, bei den Brustorganen 18,9 mg, bei Magen-Darm 8,5 mg und bei der Niere 0,75 mg Pyramidon.

Die Reste der Lösungen wurden vereinigt, nach Zusatz von Ammoniak mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherverdunstungsrückstand, der leicht klebrig war, auf Ton gestrichen und nach Trocknen die angesaugten, farblosen Kristalle im Mikroschmelzpunktbestimmungsapparat nach KOFLER auf ihren Schmelzpunkt untersucht. Die Kristalle, Plättchen und Balken, schmolzen scharf bei 108° C.

Das Gutachten lautete: In den untersuchten exhumierten Organteilen aus der Leiche des Kindes H. G. wurde Pyramidon nachgewiesen. Die quantitative Bestimmung auf colorimetrischem Wege ergab für

Gehirn	630 g	15,25 mg Pyramidon = 2,4 mg-%
Leber, Herz, Lunge und Zunge	340 g	18,9 mg Pyramidon = 5,6 mg-%
Niere	20 g	0,75 mg Pyramidon = 0,375 mg-%
Magen-Darm	174 g	8,5 mg Pyramidon = 4,86 mg-%

In dem auf Grund der durchgeföhrten Untersuchungen und Erhebungen erstatteten Endgutachten wurde ausgeführt, daß die zweimalige Verabreichung der überdosierten Pyramidonzäpfchen am Eintritt des Todes des Kleinkindes H. G. „maßgeblich mitgewirkt“ hat. Die Möglichkeit, es habe zur Zeit der Pyramidongabe eine besondere persönliche Leibesbeschaffenheit nach § 129 StPO in Form der festgestellten krankhaften Organveränderungen bestanden, wurde im Gutachten angeführt. Der Apotheker, der die Zäpfchen abgegeben hatte, wurde nach § 345 StG zu 5 Monaten strengen Arrestes, bedingt auf 3 Jahre, unter Aufschiebung der Rechtsfolgen verurteilt.

Zusammenfassung und Schlußfolgerung.

1. Es wurde eine akute Pyramidonvergiftung berichtet, die zumindest maßgeblich am Tode eines 9 Monate alten Kleinkindes beteiligt war. Es besteht eine nahezu völlige Übereinstimmung mit dem von BESSAU, HEUBNER und MÜLLER-HESS beschriebenen Fall, sowohl nach der Vorgeschichte als auch hinsichtlich der Krankheitssymptome und Schlußfolgerungen. Sehr ähnliche Verhältnisse bestehen aber auch in dem Fall von HALLERMANN, ILLCHMANN-CHRIST. In beiden genannten Fällen war zwar Ditonal verabreicht worden, doch wird man unter Berücksichtigung der nahezu gleichen Ergebnisse in unserem Falle nicht zweifeln dürfen, daß die toxicische Wirkung — wie von den genannten Autoren bereits mit Recht vermutet und begründet wurde — dem im Ditonal vorhandenen Pyramidon zukommt.

2. Im 1. Fall — es handelte sich um einen 7 Monate alten Knaben, der an Magen-Darmkatarrh litt — war die Frage, ob die Ditonalverabreichung allein ursächlich für den Tod des Kindes gewesen war, nur im Erstgutachten in positivem Sinne beantwortet, in dem 2., in der Berufungsinstanz erstatteten Gutachten letzten Endes jedoch offen gelassen

worden. Eine ursächliche Beteiligung des Pyramidons an dem Krankheitsverlauf während der letzten Lebensstunden wurde als wahrscheinlich bezeichnet. Maßgeblich für diese Auffassung schien besonders der Umstand, daß es sich um ein in seiner Magen-Darm- und Leberfunktion bereits geschädigtes Kind gehandelt hatte, das auch ohne toxische Ditolazufuhr in den geschilderten Zustand gelangen konnte. Ähnliche Erwägungen ließen auch im eigenen Fall die Verfasser nur von einer „maßgeblichen Mitwirkung“ des Pyramidons am Eintritt des Todes sprechen.

3. Der Vergleich mit dem Fall von HALLERMANN, ILLCHMANN-CHRIST ist vor allem hinsichtlich des Zeitpunktes des Eintrittes auffallender Symptome bemerkenswert. Im eigenen Fall war das Kind kurz nach Einführung des 1. Zäpfchens unruhig geworden und schrie; dann schließt es jedoch die Nacht über ruhig. Schwere Krankheitssymptome — vor allem Krämpfe, die bis zum Todeseintritt anhielten — traten erst nach dem 2., 12 Std später verabreichten Zäpfchen, auf. Im Falle HALLERMANN, ILLCHMANN-CHRIST kam es kurze Zeit nach Verabreichung des 1. Zäpfchens zu einer vorübergehenden Unruhe und Nahrungsverweigerung. Nach der 2., etwa 5 Std später erfolgten Verabreichung eines 2. Zäpfchens, brachen die Vergiftungssymptome aus.

4. Im eigenen Fall mußte der Pyramidonnachweis an faulen Leichenorganen nach $2\frac{1}{2}$ Monate langem Liegen der Leiche im Erdgrab geführt werden; dies gelang qualitativ und quantitativ. Es dürfte dies unsere Wissens der 1. Fall sein, bei dem in faulen Leichenteilen einer exhumierten Kindesleiche Pyramidon schmelzpunktstrein abgeschieden und eine Mengenbestimmung auf colorimetrischem Wege unter Anwendung einer Farbreaktion durchgeführt wurde.

5. In Würdigung der Ergebnisse der beschriebenen Fälle muß die Forderung erhoben werden, die übliche Dosis des Pyramidons bei Kleinkindern von 0,1 g pro die keinesfalls wesentlich zu überschreiten. In den 3 angeführten Fällen war es zur irrtümlichen Abgabe der Erwachsenendosis an Stelle der pro infantibus-Dosis durch den Apotheker gekommen. Der Rezeptvermerk „pro infantibus“ sollte daher ganz besonders hervorgehoben werden.

Literatur.

- BERGER, N.: Zit. bei HESS. — BESSAU, G., W. HEUBNER u. V. MÜLLER-HESS: Slg Vergift.fälle 13, B 112 (1943/44). — BRAUN, H.: Pharmakologie des Deutschen Arzneibuches, 6. Ausg., S. 253. Stuttgart 1941. — DELL'ERBA, A.: Zaccin, 1958, H. 3. — ERCKELENS, K.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 39, 469 (1948/49). — FÄHNDRICH, W. H., u. J. JUNKERSDORF: Dtsch. med. Wschr. 1949, 845. — GEILL, T.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 7, 344 (1926). — GOßNER, W.: Slg Vergift.fälle 14, 36 (1952). — HALLERMANN, W., u. A. ILLCHMANN-CHRIST: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 40, 511 (1951). — HESS, B.: Med. Klin. 1950, 371. — HRUBNER, W.: Zit. bei FÄHNDRICH u. JUNKERSDORF. — KOCH, R.: Med. Klin. 1950, 661. —

- KOCH, R., u. A. HÜBNER: Med. Klin. 1949, 1571. — NIXDORF, N.: Dtsch. Gesundheitswesen 4, 204 (1949). — REUTER, F.: Gifte und Vergiftung. 1938. — RHODE, E.: Handbuch experimentelle Pharmakologie, Bd. I, S. 1139. 1923. — ROTKY, H.: Wien. Arch. inn. Med. 10, 595 (1925). — SCHNEIDER, PH.: Beitr. gerichtl. Med. 11, 175 (1931). — SCHULZ-ALLEN, N.: Über tödliche Pyramidenvergiftung mit kasuistischer Mitteilung zweier Selbstmordfälle. Med. Diss. München 1939. — SCHWARZACHER, W.: Akt. d. ger. Med. Inst., Heidelberg, Lfd. Nr. 0276, 1933. — STARKENSTEIN, E., E. ROST u. J. POHL: Toxikologie. Berlin-Wien 1929. — STOLZ, N.: Zit. bei KARRER, Lehrbuch organische Chemie, 11. Aufl. 1950. — VELTEN, C.: Slg Vergift.fälle 8, A 679 (1937). — VIEBÖCK, F.: Analysengang zur Erkennung von Arzneimitteln, 2. Aufl. 1949. — WAGNER, K.: Slg Vergift.fälle 2, A 134 (1931).

Dr. H. JANSCH und Dr. N. WÖLKART, Wien IX/71, Sensengasse 2.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.

Verdacht auf Scopolamin-Vergiftung bei Instillation von Homatropin-Augentropfen *.

Von

L. LENDLE.

(Eingegangen am 4. Februar 1954.)

Im November 1953 wurde uns ein kleiner Lösungsrest von Augentropfen zur Klärung seiner Zusammensetzung eingeschickt. Bei der Verwendung dieser als Homatropin hydrobromic. 1%ig deklarierten Lösung traten gelegentlich einer gutachtlichen Untersuchung eines Patienten, bei dem Verdacht auf multiple Sklerose bestand, wenige Minuten nach Einträufeln von 2 Tropfen in jedes Auge Vergiftungserscheinungen auf (Schwindel, Schwäche, Taumeln, Verwirrtheit und Schluckbeschwerden, ähnlich wie bei einer Atropinvergiftung). Sie klangen nach 4—6 Std ab. Die übersandte Flasche enthielt nur einen Rest von 0,3 cm³ Lösung, der mit Injektionspritze entnommen wurde. An der Tropfpiptette sowie am Hals der Flasche fanden sich Kristallreste, so daß wahrscheinlich eine gewisse Eindunstung der Lösung stattgefunden hatte. Das äußerst geringe Versuchsmaterial erforderte sorgfältig überlegtes Vorgehen bei dem biologischen Nachweis und der quantitativen Auswertung.

Wenn es sich um eine 1%ige Atropin- oder Homatropinlösung handelte, dann wäre anzunehmen, daß mit der genannten üblichen Dosierung von insgesamt 4 Tropfen = 0,2 cm³ etwa 2 mg Alkaloid verabreicht worden war. Es ist bekannt, daß Gifte sehr schnell und ohne Wirkungsverluste vom Conjunctivalsack aus resorbiert werden können. So kann man z. B. auch beim Einträufeln von Curarin, das sonst nur bei parenteralen Injektionen toxisch wirksam ist, in den Bindegautsack Tiere

* Herrn Prof. Dr. Dr. G. B. GRUBER-Göttingen zum 70. Geburtstag gewidmet

vergiffen (O. GROS). Die Zufuhr von 2 mg Homatropin dürfte aber normalerweise noch keine toxischen Erscheinungen verursachen können. Auch wenn es sich um Atropin gehandelt hätte, wäre die Möglichkeit einer resorptiv toxischen Wirkung nur im Falle einer Überempfindlichkeit verständlich. Daß es sich um eine Atropinlösung statt Homatropinlösung handelte, erscheint aber ausgeschlossen, weil dann die Pupillenwirkung dieser mehrfach gebrauchten Augentropfen sehr viel länger gedauert hätte (als es bei diagnostischer Verwendung erwünscht ist), und weil auch die anderen Symptome der Vergiftung, mindestens die Mundtrockenheit, nicht schon in wenigen Stunden abgeklungen gewesen wäre. Und schließlich wäre bei Überdosierung von Atropin (doppelte M.D.) auch die Pulsfrequenz stärker erhöht gewesen. Wir dachten an die weitere Möglichkeit, daß es sich bei den Augentropfen auch um eine Scopolaminlösung statt Homatropinlösung gehandelt haben könnte, weil dieses Alkaloid eine sehr deutliche und ebenfalls schnell abklingende mydriatische Wirkung besitzt. Eigene frühere Erfahrungen über derartige Verwechslungsfälle (vgl. Teil III) veranlaßten uns, auch diese Möglichkeit zu berücksichtigen.

Die Entscheidung über die Art des Alkaloides konnte nur im biologischen Nachweisverfahren geführt werden, weil chemische Identifizierungsproben die genannten Alkaloide nicht zu trennen vermögen. Eine papierchromatographische Analyse gestattet neuerdings die Trennung und wohl auch Identifizierung solcher Alkaloide beim Vergleich mit den Reinstoffen¹. Dieses Verfahren stand uns aber zur Zeit nicht zur Verfügung.

I. Wirkungsbedingungen am isolierten Darmpräparat.

Wir wählten dieses Versuchsobjekt, weil man hier den Antagonismus von Atropin und verwandten Verbindungen zu parasympathisch erregenden Stoffen am gleichen Präparat in verschiedenen Dosierungsverhältnissen prüfen kann, weil Atropin hier relativ leicht und die beiden anderen Alkaloide noch leichter auswaschbar sind, und weil besonders die Empfindlichkeit dieses Objektes gegen Atropinderivate sehr hoch ist. L. JENDRASSIK und G. WILL haben dieses Verfahren 1930 schon unter Verwendung von Pilocarpin benutzt und festgestellt, daß Atropin 10mal stärker und weniger flüchtig als Homatropin wirksam ist. Wir benutzten als Parasympathicomimeticum das dem Acetylcholin nahe verwandte, aber stabile Doryl (Carbaminoylecholin-Chlorid). Es wurden an 7 verschiedenen Kaninchendarmpräparaten an 3 verschiedenen Tagen jeweils vergleichend Homatropin, Scopolamin, auch Atropinlösungen gleichzeitig mit der zu analysierenden Lösung, deren Gehalt zunächst als 1%ig in Rechnung gestellt wurde, geprüft und jeweils ermittelt, welche

¹ Vgl. CRAMER, F.: Papierchromatographie, 2. Aufl. Weinheim 1953.

Konzentrationen erforderlich waren, um die Doryl-Testdosis weitgehend oder völlig aufzuheben.

Es wurden dabei unter guter Übereinstimmung folgende Grenzwerte ermittelt:

Homatropin	$2,5 \times 10^{-8}$
Scopolamin	$2,5 \times 10^{-9}$
Atropin	5×10^{-9}

(In früheren Versuchen hatten wir Atropin 10^{-8} gefunden.)

Die zu prüfende Lösung entsprach in ihrer Wirksamkeit (wenn man 1% als richtig annahm) einer 1%igen Scopolaminlösung. Sie war also 10mal wirksamer als die Homatropinvergleichslösung. Qualitativ war auch ein gewisser Unterschied darin erkennbar, daß die Auswaschbarkeit der Wirkung in der Grenzdosierung nicht so schnell möglich war wie die von Homatropin, wenn auch nicht ganz so gering wie die von Atropin. Als vorläufiges Ergebnis konnte also angenommen werden, daß es sich bei der Augentropfenlösung entweder um eine 10%ige Homatropinlösung (statt 1%) oder um eine 1%ige Scopolaminlösung (kaum aber um eine 1%ige Atropinlösung) handelte.

II. Nachweis narkotischer Wirkungen.

Während Homatropin ebenso wie Atropin vorwiegend auf das vegetative Nervensystem einwirkt und erst in sehr hohen Dosen das Zentralnervensystem erregt, zeigt Scopolamin bei geringer Wirkung auf das vegetative Nervensystem (Pulsfrequenz) auch im Tierversuch narkotische Effekte, wenn man hoch genug dosiert. 0,5 mg erzeugen am Hund Schlaf und Lethargie, höhere Dosen ab 1 mg verursachen Erregungen und Gesichtshalluzinationen¹.

Wir bemühten uns wegen der geringen Substanzmenge zunächst um einen Nachweis am kleinen Tier (Maus), mußten aber angesichts der Undeutlichkeit der Wirkungen doch auf Hundeversuche übergehen. Auch hier waren Vergleichsversuche mit Scopolamin und Homatropin zur Beurteilung erforderlich.

a) *Versuche an Mäusen.* Vorversuche mit Scopolamin hydrobromicum 0,1 bis 1,0 mg/kg intraperitoneal ergaben keine typischen Lähmungsscheinungen, sogar eher eine vermehrte Unruhe der Tiere. Insbesondere ließ sich keine Hemmung des PREYERschen Ohrreflexes auf akustische Reize erkennen. KEIL und KLUGE haben 1934 mitgeteilt, daß bei Mäusen das „Morphin-Schwanzphänomen“ (STRAUB) bei einer bestimmten Kombination von Morphin mit Scopolamin verhindert wird, während Atropin diese antagonistische Wirkung nicht zeigt. Wir erzeugten an Mäusen mit Morphingaben von 0,5 mg, 0,1 mg und als Grenzdosis 0,06 mg je Tier typische Schwanzreaktionen, konnten diese aber nicht zuverlässig durch Vor- oder

¹ Vgl. CUSHNY, A. K.: In HEFFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie, II, S. 654. 1924.

Nachinjektionen mit Scopolamindosen von 0,01—0,03 mg/kg aufheben, also mit Dosen, mit denen die genannten Autoren Aufhebung erzielt hatten.

b) *Versuche am Hund.* Die verschiedenen Stoffe wurden den Versuchstieren intravenös injiziert. Das Wirkungsbild von Homatropin unterschied sich bei den Kontrollversuchen eindeutig von dem des Scopolamin. Einige Protokollauszüge seien kurz wiedergegeben:

Hund, 17 kg, *Homatropin* 1 mg/kg, psychomotorisch ohne Veränderung. Pulsfrequenz sank in 35 min auf 100, Atemfrequenz steigt in 35 min von 40 auf 80.

Hund, 17 kg, *Homatropin* 3 mg/kg, psychomotorisch ohne Veränderung. Pulsfrequenz stieg in 20 min von 100 auf 176, hechelnde Atmung nach 20 min.

Hund, 4,5 kg, *Homatropin* 5 mg/kg, Pulsfrequenz stieg in 30 min auf 240, Atemfrequenz sank in 60 min von 28 auf 20. Das Tier erbrach ab 30 min mehrfach. Es lag ruhig und schlaftrig, war nach 4 Std wieder munter. Es zeigte keine Verwirrtheit und keine Erregung.

Hund, 11 kg, *Scopolamin* 0,1 mg/kg, Pulsfrequenz nach 2 min 172, nach 20 min 162, nach 50 min 120. Atemfrequenz sank in 2 min von 40 auf 12 und stieg in 30 min auf 36. Das Tier war nach 12 min ataktisch und schlapp. Nach 25 min stand es mit stierem Blick gegen eine Wand, dann schlief es mit gespreizten Vorderbeinen liegend, nach 45 min Erbrechen, nach 80 min noch benommen und hinten schlapp.

Hund, 12 kg, *Scopolamin* 0,3 mg/kg, Pulsfrequenz nach 10 min 160, nach 20 min 200, nach 65 min 132. Das Tier war nach 10 min unruhig und jaulte. Nach 25 min stierte es gegen die Wand, jaulte und reagierte nicht auf Anruf. Ab 65 min ruhig, ab 85 min steht schwach, fällt nach vorn. Nach 2½ Std speichert, steht ruhig, reagiert wieder auf Anruf.

Diese Kontrollversuche ergaben sehr deutliche Unterschiede: Homatropin bewirkte mit 1 und 3 mg/kg schon Atmungs- und Pulsfrequenzänderungen, aber keine Veränderungen des psychomotorischen Verhaltens. Erst 5 mg/kg lösten Brechreaktionen und Schlaftrigkeit aus, aber keine Zeichen von Verwirrtheit und Erregung.

Scopolamin wirkte dagegen schon ab 0,1 mg/kg und deutlicher mit 0,3 mg/kg Schwäche und psychomotorische Erregungszustände mit typischen Zeichen der Benommenheit und Halluzinationen bei relativ mäßiger Pulswirkung.

Die übriggebliebene Menge der zu untersuchenden Lösung reichte gerade noch aus, um bei dem kleinen Hund, der einige Tage vorher die hohe Homatropinlösung bekommen hatte, die berechnete Dosis von 0,3 mg als Scopolamin oder 3 mg als Homatropin berechnet zu verabreichen. Das Wirkungsbild (vgl. Protokoll) entspricht dem des Scopolamin.

Hund, 4,5 kg, erhielt den unbekannten Stoff in Lösung 10^{-3} bei Dosierung annahme 0,3 mg/kg um 14.07 Uhr. — Pulsfrequenz vorher 132, nach 15 min 176, nach 28 min über 200, nach 78 min 100. — 14.30 Uhr läuft unruhig, etwas ataktisch, hechelnde Atmung, rennt gegen Wände, sucht dunkle Ecken. — 14.40 Uhr rutscht, hinten schlapp, jault. — 14.47 Uhr hört kaum auf Anruf, stiert ins Leere, kläfft unmotiviert, kriecht mit Gewalt in Ecken. — 15.15 Uhr setzt sich wieder ruhiger in Ecken. — 15.45 Uhr läuft ataktisch. — 15.57 Uhr erblickt. — Ab 16.30 Uhr liegt ruhig schlafend, danach volle Erholung.

III. Parallelbeobachtungen aus Münster i. Westf.

In den Jahren 1938 oder 1939 ereigneten sich in der dortigen Universitäts-Augenklinik in kurzem Abstand 3 medizinale Vergiftungsfälle, nach Verwendung einer angeblichen 1%igen Homatropinlösung, von der den Patienten 1—2 Tropfen ins Auge geträufelt wurden. Schnell danach entstanden Bewußtseinstrübung und Schwindel sowie flüchtig narkotische Erscheinungen ohne weitere Nachwirkungen. Es bestand Verdacht auf eine fehlerhafte Zusammensetzung der Lösung. In den Laboratorien der Firma Merck konnte nur der Gehalt an 1% Atropin oder verwandten Alkaloiden festgestellt werden. Eine Differenzierung durch Farbreaktion gegenüber Scopolamin war nicht möglich. Der damalige Klinikleiter, Prof. MARCHESEANI, übergab mir geringe Reste der Lösung für eine biologische Auswertung. Wir nahmen diese in der gleichen Weise wie jetzt vor, nämlich a) Prüfung des Antagonismus zu Doryl am isolierten Darm, b) Beobachtung des Vergiftungsbildes bei subcutaner Applikation an Hunden. Die Ergebnisse bewiesen das Vorliegen einer 1%igen Scopolaminlösung. Leider sind alle diese Ergebnisse, die ein Doktorand von Prof. MARCHESEANI bearbeitete, infolge des Krieges verlorengegangen.

IV. Literaturangaben über Homatropin- und Scopolaminvergiftungen am Menschen.

Da nach den vorausgehend beschriebenen Ergebnissen bei dem fraglichen Falle entweder 2 mg Scopolamin oder 20 mg Homatropin von den Conjunctiven aus aufgenommen worden sein können, ist ein Vergleich mit bisherigen Erfahrungen von Interesse.

CUSHING beschrieb 3 Fälle von *Homatropin*-Vergiftung, bei denen das Alkaloid — versehentlich verwechselt — parenteral injiziert wurde. Im Falle 1 lösten 300 mg in 30 min einen stuporösen Zustand mit geringer Tachykardie und später erheblicher Blutdrucksenkung aus. Nach 5½ Std bestand noch eine gewisse Verwirrtheit, 24 Std später war die Vergiftung im wesentlichen abgeklungen. Im Falle 2 wirkten 40 mg schnell tiefe Betäubung. Nach 12 Std war der Patient erholt. Im Falle 3 wirkten 20 mg einen Erregungszustand. Alle Vergiftungen klangen schnell ab.

MOESCHLIN beschreibt in seiner „klinischen Toxikologie“ S. 327 einen interessanten Fall von Überempfindlichkeit gegen Homatropin. Eine Patientin fiel täglich nach Einträufelung von Augentropfen für einige Zeit in einen komatösen Zustand, so daß zunächst Verdacht auf hypoglykämische Reaktionen bestand.

Scopolamin gilt allgemein als eine hochgiftige Substanz, der man narkotische Eigenschaften und atemlähmende Wirkungen zuschreibt. Die Empfindlichkeit scheint sehr stark zu wechseln. Besonders in Kombination mit Morphin kommt es wohl gelegentlich zu Zwischenfällen

durch Atmungslähmung. In hohen Dosen wirkt aber Scopolamin selbst vorwiegend rauschartig erregend mit Halluzinationen und Delirien. Solche Erscheinungen dürften wie bei Atropin erst mit Dosen ab 5 bis 10 mg auftreten. Tödliche Gaben werden sogar höher als für Atropin, gelegentlich erst ab 200 mg angenommen.

Die typischen Erscheinungen des Scopolaminrausches beim Menschen sind neuerdings nach Injektion von 1 mg von psychiatrischer Seite (H. HEIMANN) mit Hilfe des EEG genauer analysiert worden. Auch ROSENFELD hat die zentralnervöse Scopolaminwirkung eingehend untersucht. Er beschrieb, daß Scopolamin als einziger Stoff einen „positiven Babinsky“ auslösen kann, also spezifische Wirkungen auf das Pyramiden system ausübt.

In dieser Zeitschrift sind in den letzten 20 Jahren eine ganze Reihe von Veröffentlichungen über Scopolaminvergiftungen am Menschen beschrieben worden (LESCHKE, LICKINT, RIEBELING, VAN ITALLIE und BIJLSMA, REGENBOGEN, USUNOFF). Alle Autoren beschrieben Unruhe, Halluzinationen und Verwirrtheit als typisch. REGENBOGEN sowie USUNOFF weisen besonders auch auf einen positiven Babinsky hin. Die Erscheinungen am vegetativen Nervensystem waren oft nur gering. Ganz auffallend ist die schnelle Erholung auch nach exorbitant hohen Dosen von 350 oder 500 mg (Suicidfälle), die freilich immerlich aufgenommen wurden. Die Erscheinungen waren oft schon nach wenigen Stunden, meist am anderen Tag abgeklungen. Spätfolgen oder Nachkrankheiten wurden nie beschrieben.

K. HARTMANN stellte in einer neueren Mitteilung über „toxische Erscheinungen nach Anwendung von Scopolaminsalbe am Auge“ zahlreiche Fälle aus der Literatur zusammen, wo nach Verwendung von Salben und Lösungen verschiedener Mydriatica der Atropinreihe Zustände von Verwirrtheit und Rausch auftraten, wenn Überempfindlichkeit vorlag. Der Autor machte solche Erfahrungen besonders bei wiederholtem Gebrauch einer Scopolaminlösung 0,05/10,0. Im allgemeinen werden aber solche Mydriatics gut vertragen.

V. Begutachtung des vorliegenden Falles nach den Angaben der Krankengeschichte¹.

Die vorgenommene biologische Auswertung sprach dafür, daß es sich bei den verwendeten Augentropfen entweder um eine 10%ige Homatropinlösung (statt 1%) oder — was wahrscheinlicher ist — um eine 1%ige Scopolaminlösung handelte. Die Angaben der Literatur lassen in unserem Falle auch eher an eine leichte Scopolaminvergiftung als an eine Homatropinwirkung denken. Im Falle einer Homatropinvergiftung müßte es sich schon um eine individuelle Überempfindlichkeit handeln. Eine solche muß man wohl überhaupt deshalb annehmen, weil bei anderen Patienten vorher keine derartigen Störungen aufgetreten waren und weil die vermutlich eingegebene Scopolamimmenge (2 mg) im allgemeinen noch nicht sicher toxisch ist.

¹ Herrn Dr. NIRMAYER, Chefarzt des Knappschafts-Sanatoriums Helmarshausen, danke ich für Überlassung der Krankengeschichte und freundliche Auskünfte.

Es mag nun noch eine Angabe aus der Krankengeschichte über den Zwischenfall folgen:

Am 16. 11. 53, abends 18.45 Uhr, erhielt Patient zwecks Pupillenerweiterung in jedes Auge 2 Tropfen Homatropinlösung 0,1:10,0, welche vom 1. 2. 52 stammte. Nach 1—2 min sagte er, „das beeindruckt mich aber“ und klagte über Schwindel. Obj.: taumelnder Gang, Gähnen. Augenhintergrunduntersuchung zeigte mäßige Retinitis pigmentosa. Anschließend hochgradige Mattigkeit, Schlundkrämpfe, positiver Babinsky; konnte nicht mehr auf sein, zunehmende Benommenheit; später mit Flockenlesen und Gesichtshalluzinationen und starker motorischer Unruhe, ließ Urin unter sich in großer Menge. Puls 80, reg., Blutdruck anscheinend anfangs gesunken, um 90 Hg (schwer meßbar). Keine Hautrotung. Puls nach 3 Std 60, reg. — Therapie: Prostigmin 1 Amp. Luminallösung 20%, 1 cm³ (= 0,2); nach 4 Std ließen Unruhe, Bewußtseinstrübung und Schlundkrämpfe allmählich nach. — Nach 11 Std wieder völlig klar, kann essen und schlucken. — Puls 76, reg., Herz o. B. — Wird nach Hause entlassen.

Das beschriebene Bild ist offensichtlich das eines Rauschzustandes, wie man ihn nach Atropin oder Scopolamin kennt. Atropin dürfte wegen seiner bekanntlich sehr langen Nachwirkung absolut ausscheiden. Gegen Homatropin spricht, daß hier so starke psychomotorische Wirkungen bei geringen Störungen im vegetativen Nervensystem auftraten. Auffallend ist vor allem auch der positive Babinsky, auf den schon oben hingewiesen wurde. In der ausführlichen Krankengeschichte des Begutachtungsfalles ist vorher ausdrücklich vermerkt gewesen „keine pathologischen Reflexe“.

Was bei der gegebenen Deutung des Vergiftungsfalles nicht befriedigt ist die Tatsache, daß die gleiche Lösung früher angeblich ohne solche Störungen vertragen wurde¹, während in den oben erwähnten Fällen aus Münster die gleiche Lösung 3mal zu sofortigen Zwischenfällen führte und Anlaß zur Nachkontrolle der falsch hergestellten Lösung wurde. Ein weiteres Bedenken wäre auch noch, daß Scopolaminlösungen, wenn sie nicht besonders aufbewahrt werden, nicht unbegrenzt haltbar sind. Es kann daher nur mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit gesagt werden, daß es sich um eine Scopolaminvergiftung handelte. Wenn es sich aber, wie es die biologische Auswertung am Darm auch als Deutung zuläßt, um eine zu hohe Konzentration von Homatropin (10% statt 1%) vielleicht infolge Verdunstung handelt, dann wäre auch bei der Aufnahme von 20 mg Homatropin eine Überempfindlichkeitsreaktion als Ursache anzunehmen, wie sie übrigens auch von LESCHKE schon beschrieben wurde.

¹ Es wurde mir auf Rückfrage folgende Auskunft gegeben: „Die Lösung hat wiederholt mehrere Monate lang unbunutzt gestanden. Es ist damit zu rechnen, daß sie zeitweise nicht richtig geschlossen war, so daß eine Eindunstung erfolgen konnte. Die Mydriasis pflegte, wenn die Lösung im Laufe des Vormittags gegeben wurde, bis zum Abend nachzulassen. Doch entsinne ich mich, daß in den letzten 2 Monaten ein Patient angab, er hätte am nächsten Morgen immer noch nicht recht sehen können.“

Literatur.

- CRAMER, F.: Papierchromatographie, 2. Aufl. Weinheim 1953. — CUSHING, E. H.: Sig Vergift.fälle 1, 97 (1930). — GAOS, O.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 77, 183 (1914). — HARTMANN, K.: Mbl. Augenheilk. 115, 270 (1949). — HEIMANN, H.: Die Scopolaminwirkung. Basel 1952. — ITALLIE, VAN, U. U. G. BIJLSMA: Sig Vergift.fälle 6, 223 (1935). — JENDRASSIK, L., U. G. WILL: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 158, 94 (1930). — KEIL, W., U. A. KLUGE: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 174, 493 (1934). — LIESCHE, E.: Sig Vergift.fälle 2, 10 (1931). — Die wichtigsten Vergiftungen. S. 189f. München 1933. — LUCKEY, FR.: Sig Vergift.fälle 8, 55 (1932). — MORSCHLIN, SV.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart 1952. — REGENBOGEN, E.: Sig Vergift.fälle 4, 199 (1933). — RIEBELING, C.: Sig Vergift.fälle 8, 299 (1952). — ROSENFELD, M.: Münch. med. Wschr. 1921, 31, 120. — Mschr. Psychiatr. 58, 1 (1925). — USUNOFF, G.: Sig Vergift.fälle 11, 241 (1940).

Prof. Dr. L. LENDELE, Göttingen, Pharmakologisches Institut, Geiststr. 8.

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Würzburg
(Vorstand: Prof. Dr. med. H. SAAB).

Lorchelvergiftung (*Helvella esculenta*). Ein Beitrag zum Nachweis des Giftes im Darminhalt.

Von

WILHELM KÄMPP.

(Eingegangen am 8. Dezember 1953.)

Die Klärung von Pilzvergiftungen durch toxikologisch-chemische Analysen scheitert in der Regel daran, daß die Pilzgifte chemisch noch wenig differenziert sind, oder wie z. B. das Muskarin mit Stoffen identisch bzw. nahe verwandt sind, die bei der Leichenfäulnis als Ptomaine durch Zersetzung des Cholins entstehen. Meist wird die exakte Diagnose einer Pilzvergiftung nur aus der botanischen Untersuchung noch vorhandener Reste des Pilzgerichtes zu stellen sein. Sind solche nicht mehr vorhanden, wird es bei einer Vermutungsdiagnose bleiben müssen, die sich auf klinischen Verlauf und eventuell pathologisch-anatomische Veränderungen stützt.

Eine eigene Beobachtung, eine Lorchelvergiftung, zeigte, daß beim Fehlen von Speiseresten eine exakte Diagnose noch aus Dickdarminhalt möglich ist.

Vorgesichte. Die 42 Jahre alte M. hatte am 28. 4. 53 zusammen mit ihrem Sohn als Morecheln angesprochene Pilze gegessen, die sie tags zuvor gesammelt hatte. Über die Art der Zubereitung ist nichts bekannt. Am folgenden Tag wurde dem 9 Jahre alten Sohn während des Schulunterrichtes schlecht. Weitere Beschwerden hatte er nicht. Die Mutter hatte in der Nacht vom 29. auf 30. 4. 3mal heftig erbrochen. Der am 30. 4. um 13¹⁵ Uhr erstmals gerufene Arzt verordnete Kohletabletten und Kamillentee. Um 16 Uhr verabreichte er ein Kreislaufmittel

und veranlaßte die Einweisung ins Krankenhaus. Dort ist die M. in der folgenden Nacht um 1³⁰ Uhr unter Vergiftungserscheinungen verstorben.

Sektionsergebnis. Ikerus der Haut und der Konjunktiven. Rotbraunverfärbung der Skelettmuskulatur. Degeneration des Herzmuskels. Ikerische Verfärbung von Leber und Nieren. Gelbbraune Fleckung und Brüchigkeit des Lebergewebes.

Vorgeschichte, Krankheitsverlauf und Befund erweckten zwar den Verdacht auf das Vorliegen einer Vergiftung, genügten aber für die sichere Diagnose „Lorchelvergiftung“ nicht.

Zur letztlichen Klärung dieser Frage wurden uns daher Leber und Nieren zur feingeweblichen Untersuchung sowie Dünnd- und Dickdarminhalt zur chemischen Analyse übersandt.

Histologische Untersuchung. Leber. Das Gewebe in weitgehendem Zelluntergang. Die Glässonsche Kapsel mit H.-E. noch differenziert anfärbar. Die einzelnen Leberzellen geschwollen und in scholligem Zerfall begriffen. Hochgradige mittel bis großtropfige Verfettung.

Nieren. Ödem der Glomeruli. Hochgradige trübe Schwellung der Tubuli contorti und feintropfige Verfettung der gesamten ableitenden Harnwege von den gewundenen Harnkanälchen bis zu den Sammelröhren.

Toxikologische Analyse.

Während die Untersuchung des Magen- und des dickschleimigen Dünndarminhaltes keine charakteristischen Formelemente erkennen ließ, fanden sich im Dickdarminhalt zahlreiche bis linsengroße, unregelmäßig geformte, schwarzbraune weiche Bestandteile. Sie wurden isoliert, in 10%iger Kalilauge über Nacht eingeweicht und letztere zur Reinigung so oft erneuert, bis die genannten Formelemente gelbbräunlich transparent erschienenen. Anschließend wurden sie mit Präpariernadeln zerzupft und in Kalilauge auf Objektträgern eingedeckt.

Mikroskopische Untersuchungen. Pilzhyphen in Palisadenstellung, halbkreisförmig angeordnet, mit bräunlich gefärbtem Rand; an der Basis ein Gewirr verflochter Mycelien. In den oberflächlich gelegenen Schichten enthielten zahlreiche Pilzschläuche kettenförmig hintereinander gereihte elliptische Sporen von 18 bis 19 μ Länge und 7—10 μ Breite mit glattem Rand. In den Sporen häufig 1—2 Ölträpfchen nachweisbar. Zwischen den sporetragenden Hyphen sog. Paraphysen als Stützzellen. Daneben auch Bezirke, in denen die Schläuche offenbar durch Andauungsvorgänge in Auflösung begriffen waren.

Nachdem auf Grund der morphologisch-mikroskopischen Befunde der Nachweis erbracht war, daß es sich um Reste von Pilzen handelte, die der Unterklasse der Ascomyceten angehören, war differentialdiagnostisch die Zahl der in Frage kommenden Pilze auf 3 eingeschränkt, nämlich Trüffeln, Morcheln oder Lorcheln. Form und Größe der Pilzsporen sprachen für Lorcheln.

Zur weiteren Sicherung der Diagnose wurde nach REIF auf das Vorhandensein einer toxischen Komponente der Lorcheln geprüft, die den Morcheln fehlt, und so eine Differenzierung gestattet.

Chemische Differenzierung. 40 g des Dickdarminhalts wurden mit 30 cm³ 10%iger Natronlauge, 60 cm³ Wasser und 10 g Kochsalz versetzt, gut durchgemengt und 20 cm³ langsam überdestilliert. Das Destillat war farblos.

10 cm³ des Destillats wurden mit 10 Tropfen Selenigschwefelsäurerereagens versetzt und 15 min auf dem Wasserbad siedend erwärmt. Nach etwa 15 min langem Stehen zeigte sich ein zwar sehr geringer aber noch deutlich wahrnehmbarer roter Niederschlag.

Eine weitere Destillatprobe von 5 cm³ wurde mit verdünnter Schwefelsäure gegen Lackmus neutralisiert, auf 10 cm³ verdünnt und dazu 0,5 cm³ 10%ige Salzsäure sowie 1 cm³ Wolframmolybdänäurerereagens gegeben. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden zeigte sich bei längerem Stehen allmählich eine schwache Violettfärbung.

Eine 3. Probe von ebenfalls 5 cm³ Destillat ergab nach Ansäuern mit Schwefelsäure und Versetzen mit Fuchsin-schweißige Säurelösung nach mehrständigem Stehen ebenfalls eine leichte Blauviolettfärbung.

Die von REIF angegebenen Proben fielen also positiv aus. Kontrolldestillate von Dickdarminhalten anderer Leichen zeigten die genannten Reaktionen nicht.

Es konnte auf Grund des mikroskopischen Pilznachweises, der charakteristischen Fruchtkörperbildung, der Pilzsporengroße und des chemischen Verhaltens des Dickdarmdestillats der Verdacht auf Lorchelvergiftung bestätigt und der Beweis des Vorliegens dieser Vergiftung erbracht werden.

Krankheitsverlauf, Befund und Analyse zwangen somit zu dem Schluß, daß Frau M. an Lorchelvergiftung verstorben war.

Diskussion.

Auf die Schwierigkeit des toxikologisch-chemischen Pilzgiffnachweises wurde eingangs hingewiesen. Während das Vorhandensein von größeren Pilzstücken mitunter schon makroskopisch eine hinreichende sichere Diagnose erlaubt, kann die Identifizierung kleinerer verdächtiger Teilchen, wie sie als Speisereste im Darm gefunden werden, erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Meist wird die mikroskopische Untersuchung auf Grund des Nachweises von Mycelien und Hyphen noch den Schluß erlauben, daß es sich bei dem Material um Pilzreste handelt. Eine weitere Differenzierung wird jedoch selten möglich sein, es sei denn, daß charakteristische Pilzsporen vorhanden sind, deren Identifizierung wiederum einem Fachkenner vorbehalten bleiben muß.

Die mikroskopische Identifizierung von Resten des Lorchelpilzes ist selbst noch mit äußerst geringen Mengen weitgehend möglich, da die Art der Fruchtkörperbildung (Sporenbildung in Schlüuchen) eine sichere Abgrenzung gegenüber den meisten anderen Pilzen erlaubt. Es kommen differential-diagnostisch praktisch nur noch Morecheln oder Trüffeln in Frage, die eine ähnliche Fruchtkörperbildung zeigen. Die Trüffelarten sind wiederum daran zu erkennen, daß ihre Sporen sämtlich an der Oberfläche warzenförmig gehöckert sind. Es bleibt somit nur noch die Unterscheidung von Morecheln und Lorcheln.

Die Differenzierung beider Pilzformen, die sich makroskopisch und mikroskopisch sehr ähnlich sehen kann, soweit es sich um frischere Pilzreste handelt, auf chemischem Wege erfolgen. REIF hat hierzu eine Methode angegeben, die darauf beruht, daß das Destillat von Lorcheln flüchtige reduzierende aldehydartige Substanzen enthält, die mittels Farbreaktionen, wie Selenigschwefelsäure, Wolfram-Molybdänsäure und Fuchsin-schweflige Säure nachzuweisen sind. Einzelheiten sind in der Originalarbeit zu finden. Morcheln geben diese Reaktionen nicht.

Es ist somit unter Hinzuziehung dieser chemischen Reaktionen eine absolut sichere Identifizierung von Lorcheln möglich. Die vorstehenden Untersuchungen haben gezeigt, daß selbst noch 1—2 Tage nach Aufnahme der Pilze diese Reaktionen mit Dickdarminhaltdestillat positiv sein können. Sie sind daher als Ergänzung zum botanisch-mikroskopischen Lorchelnachweis geeignet.

Literatur.

REIF, G.: Z. Unters. Nahrgsmitt. usw. 69, 559 (1935); 71, 435 (1936); 78, 30 (1938).

Dr. W. KÄMPT, Würzburg, Koellikerstr. 4a.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle
(Direktor: Prof. F. HOLTZ).

Medizinale Vergiftung mit Oleum Chenopodii, kompliziert durch Chloralhydrat.

Von
HANS-HEINZ EULNER.

(Eingegangen am 28. Oktober 1953.)

Am 6. 12. 49 wurde die 8jährige Christel P. von ihrer Mutter in der Sprechstunde einer Kinderärztin vorgestellt, bei der das Kind seit Januar 1949 wegen einer hartnäckigen Oxyuriasis in Behandlung stand. Die Ärztin verordnete eine Kur mit Chenopodiumöl und stellte folgendes Rezept aus:

Ol. Chenopodii	25,0
3 mal 8 Tropfen	

Am 16. 1. 50 begannen die Eltern mit der Durchführung der Kur in der angegebenen Dosierung und setzten sie an den folgenden Tagen fort, wobei die Mutter die Ärztin noch 3mal in der Sprechstunde aufsuchte, ohne anderweitige Verhaltungsmaßregeln zu erhalten.

Am 20. 1. abends fiel den Eltern die Müdigkeit des Kindes auf, das bis dahin 14 mal 8 Tropfen, also etwa 2,25 g Oleum Chenopodii erhalten hatte (1mal war die eingenommene Menge erbrochen worden). Am 21. 1.

gegen 4 Uhr morgens fanden sie das Kind verkrampft, stöhnd und bewußtlos im Bett, worauf sie es sofort ins Krankenhaus brachten. Dort erhielt es, nachdem Magen- und Darmspülungen vorgenommen worden waren, unter dem Eindruck der anhaltenden Krämpfe im Laufe des 21. 1. 3mal je 1,0 g Chloralhydrat rectal, außerdem Lobesym und Strophanthin. In der Nacht zum 22. 1. gegen 2 Uhr starb das Kind unter den Zeichen einer Atemlähmung, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

Die *Sektion* ergab akute Herzerweiterung und Hirnschwellung, Lungenödem und Lungenemphysem sowie ganz geringfügige feintropfige Leberverfettung, wie sie auch noch an Leibern von Gesunden zu finden ist. Ein Verdacht auf Virus-Pneumonie konnte nicht abgelehnt werden.

Dieser Befund wurde noch ergänzt durch das Vorliegen einer eitrigen Bronchitis mit Blutungen, die erst bei der histologischen Untersuchung festgestellt wurde.

Das Gutsachverständige vertrat den Standpunkt, daß zweifellos ein Kunstfehler der Ärztin vorlag, indem einerseits die verordnete Gesamtmenge bei wörtlicher Befolgung des Rezeptes zur Vergiftung führen mußte, andererseits die notwendige Verordnung eines sicher wirkenden Abführmittels unterlassen wurde. Es ist anzunehmen, daß die Ärztin als Gesamtmenge eigentlich „25 Tropfen“ verschreiben wollte und nur irrtümlich „25,0“ schrieb; eine eintägige Kur mit 3mal 8 Tropfen und anschließender Gabe eines Abführmittels wäre bei einem 8jährigen Kind vertretbar gewesen.

Die pharmakologischen Lehrbücher (PQULSSON, EICHHOLTZ) unterstützen den Vorschlag von STRAUB, wonach Kinder gewöhnlich nicht mehr als 1 Tropfen Öl. Chenopodiæ je Lebensjahr als einmalige Gabe und 1 Std später ein salinisches Abführmittel erhalten sollen. Angesichts der nicht seltenen Mißerfolge bei dieser Dosierung ziehen es viele Kinderärzte vor, dieselbe Menge 2mal mit 1 Std Abstand morgens zu geben und 2 Std nach der 2. Gabe abzuführen (FLURY), wobei sie jedoch Bettruhe und wenn möglich klinische Aufsicht verlangen (vgl. auch BRÜNING).

Dagegen hält man es in den USA., wo besonders umfangreiche Erfahrungen mit Chenopodiumöl vorliegen, für unbedenklich, Kindern 2 Tage lang 2–3mal täglich soviel Tropfen zu geben, als das Kind Jahre zählt (SOLLMANN).

Es muß indessen damit gerechnet werden, daß die sicher vorliegende Chenopodiumölvergiftung allein nicht unbedingt zum Tode des Kindes geführt hätte, wenn auch die Prognose nach Eintritt von Krämpfen als recht schlecht beurteilt und die Mortalität mit 40–50 (LEWIN) bis zu 75% (ZANALDI) angegeben wird. Einerseits fehlten die bei tödlichen Vergiftungen oft, wenn auch nicht immer (BRAUN!) beobachteten anatomischen Veränderungen wie Verfettungen von Darm, Nieren und Leber sowie entzündliche Darmveränderungen (EICHHOLTZ, LEWIN, FÜHRER); andererseits sind auch wesentlich höhere Dosen Chenopodiumöl überlebt worden, so 4 g rectal von einem 16 Monate alten Kind (NEUMANN) und 10 g von einem 27jährigen Mann (HINDEMITH). Allerdings weist FLURY auf die oft unterschiedliche Wirksamkeit der Handelsware hin.

Es ist anzunehmen, daß die hohen Dosen Chloralhydrat bei schon bestehender Schädigung des Atemzentrums durch das Chenopodiumöl den unglücklichen Ausgang mitbedingt haben — eine Folge der besonders bei vielen Kinderärzten beinahe reflektorischen Gedankenverbindung „Krämpfe — Chloralhydrat“ (vgl. den Fall von BUHTZ!). Die Rolle eines möglicherweise schon vorher bestehenden und nicht erst agonal entwickelten Lungenprozesses mit Behinderung der Atmung bleibt im vorliegenden Fall zu diskutieren.

Vor der Anwendung von Chloralhydrat bei tiefer Bewußtlosigkeit mit Gefahr einer Atemlähmung ist dringend zu warnen.

Literatur.

BRAUN, C.: Münch. med. Wschr. 1925, 810. — BRÜNING, H.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 1813. — BURTZ, G.: Slg. Vergift.fälle 4 (A 340), 113 (1933). — EICH-HOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 367 u. 393. 1951. — FEER, E., u. H. KLEINSCHMIDT: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 15. Aufl., S. 262. 1944. — FLURY-ZANGGER: Lehrbuch der Toxikologie, S. 317. Berlin 1928. — FÜHNER, H.: Med. Toxikologie, S. 238. Leipzig 1943. — HINDEMITH, H.: Slg. Vergift.fälle 11 (A 887), 245 (1940). — LEWIN, L.: Lehrbuch der Toxikologie, 4. Aufl., S. 842. 1929. — NEUMANN, F.: Slg. Vergift.fälle 8 (A 672), 59 (1937). — OELKERS, H. A.: Pharmakologische Grundlagen der Behandlung von Wurmkrankheiten, 2. Aufl., S. 91. Leipzig: Hirzel 1944. — POULSSON, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, 16. Aufl., S. 348. 1949. — SOLLMANN, T.: A Manual of Pharmacology, 7. Aufl., S. 188. Philadelphia u. London 1949. — STRAUB, W.: Klin. Wschr. 1924, 1993. — ZANALDI, L.: Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. 14, 15 (1952).

Dr. H. H. EULNER, Halle/Saale-C2, Pharmakologisches Institut der Universität.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. K. H. SCHÄFER).

Bericht über einen Fall von Quecksilbervergiftung bei einem Kleinkind durch Genuss von weißer Quecksilberpräzipitatsalbe.

Von

PETER-HEINZ KOECHER.

(Eingegangen am 17. November 1953.)

Anläßlich der Behandlung einiger impetiginöser Herde am Kopf mit 5%iger weißer Präzipitatsalbe aß ein 2 Jahre altes Mädchen in einem unbeobachteten Augenblick etwa 10 g der Salbe, wobei ein Teil auch im Gesicht verschmiert wurde. Die orale Aufnahme mag daher bis zu 0,5 g Hydragryrum præcipitatum album betragen haben. Zwei Stunden später trat ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens eine durchfällige Stuhlgang auf. Nach weiteren 2—3 Std erneuter heftiger Durchfall mit Abgang von massenhaft Oxyuren und Erbrechen.

Bei der Klinikaufnahme $7\frac{1}{2}$ Std nach Einnahme der Salbe bot das Kind keinerlei Krankheitsscheinungen. Außer einer vorübergehenden

Temperaturerhöhung bis 39° am 6. und einer weiteren geringeren am 16.—20. Behandlungstag traten unter Sulfactinbehandlung keine krankhaften Symptome auf. Das Kind wurde 24 Tage stationär und bislang 4 Wochen ambulant beobachtet. Zeichen einer Nierenschädigung zeigten sich nicht.

Die chemischen Untersuchungen (Dr. HÄUSSE, Chemisches Staatsinstitut Hamburg) ergaben:

In 190 cm ³ Magenspülflüssigkeit vom Aufnahmetag	210 γ Quecksilber
Im Sammelurin vom 2. und 3. Krankheitstage	kein Quecksilber
In 12 cm ³ Urin vom 4. Krankheitstage	12 γ-Hg.
In 12 cm ³ Urin vom 11. Krankheitstage	8,5 γ-Hg.
In den Sammelurinen vom 16., 17., 19. und 20. Krankheitstage	kein Quecksilber.

Die Möglichkeit der Intoxikation durch orale Aufnahme von weißer Quecksilberpräzipitatsalbe sowie der Entwicklung einer FEER'schen Neurose läßt daher die Verordnung dieses Medikamentes bei jüngeren Kindern bedenklich erscheinen, zumal heute andere Möglichkeiten der antibakteriellen Behandlung gegeben sind.

Dr. P. H. KOECHER, Hamburg-Harburg, Alter Postweg 25.

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. W. HALLERMANN).

Tödliche Codeinvergiftung bei einem zweijährigen Kind.

Von

J. GERCHOW und O. PRIBILLA.

(Eingegangen am 19. November 1953.)

Aus der Tatsache, daß pathologisch-anatomische Befunde von Codeintodesfällen gar nicht bekannt sind (PÉTRI) und Codeinvergiftungen nur ganz vereinzelt beschrieben wurden (FÜHNER, LEWIN, WAGEMANN), Codein aber, besonders in der Kinderpraxis, sehr häufige Verwendung findet, leiten wir die Notwendigkeit her, über einen neueren Todesfall zu berichten und auf die Gefahr von Überdosierungen aufmerksam zu machen.

Vorgesichte.

Ein 2 Jahre alter, sonst gesunder Junge litt an einem leichten Husten. Auf Grund dessen suchte die Mutter des Kindes einen Arzt auf, der — ohne das Kind gesehen zu haben — einen in der Kinderpraxis gebräuchlichen Hustensaft verschrieb (Codein 0,3, Anis 4,0, Sirup 100,0, Wasser ad 200,0), wovon 3mal täglich $\frac{1}{2}$ Teelöffel genommen werden sollte. Der Hustensaft wurde vorschriftsmäßig verabfolgt. Drei Tage

nach der Rezeptur verstarb der Junge, nachdem er 18—19 Std vorher gegen Morgen über Durst geklagt und von seinem Vater etwa $\frac{1}{2}$ Tasse voll Hustensaft bekommen hatte (die Angaben über die Menge gehen auseinander und schwanken zwischen $\frac{1}{4}$ und $\frac{3}{4}$ Tasse). 1— $1\frac{1}{4}$ Std später schlief das Kind entgegen sonstiger Gewohnheit ein. Nach weiteren 2 Std etwa wurde es plötzlich „steif“. Das Gesicht war eigenartig blaßblau verfärbt und die Atmung kaum wahrnehmbar. Nach 3 min soll dann die „Steifheit“ nachgelassen haben. Das Kind atmete jedoch nur ganz flach weiter und der Kopf fiel beim Aufrichten entweder nach vorn oder hinten. Der Schlafzustand dauerte an und war nicht zu durchbrechen; die Atmung wurde ständig schwächer und unregelmäßiger.

Ein zweiter Arzt, der das Kind nicht behandelt, sondern nur die Leiche besichtigt hatte, schrieb auf Wunsch der Angehörigen einen Totenschein mit dem Vermerk „Bronchopneumonie und Kreislaufschwäche“ aus. Darauf wurde das Kind bestattet und nach weiteren Ermittlungen etwa 4 Wochen später exhumiert und gerichtlich seziert.

Sektionsbefund.

Bei einem etwas herabgesetzten Ernährungszustand fand sich eine Dilatation des Herzens, eine stärkere Blutfüllung und Blähung der Lungen und ein akuter schleimiger Katarrh der Luftwege. Der Erhaltungszustand der Organe war trotz der langen Erdbestattung noch recht gut.

Im vorläufigen Gutachten wurde auf die Möglichkeit einer Vergiftung hingewiesen, da die festgestellten Veränderungen einen Tod aus natürlicher Ursache nicht mit ausreichender Wahrscheinlichkeit als gegeben annehmen ließen.

Histologischer Befund.

Lunge (Hämatoxylin-Eosin und Fettfärbung). Im Übersichtsbild konnte eine fast gleichmäßige Blähung der Alveolen festgestellt werden. Die Capillaren waren durchwegs strotzend gefüllt. Einzelne Alveolenbezirke enthielten eine homogene Flüssigkeit. Über alle Schnitte verteilt fanden sich in unregelmäßigen Abständen ausgedehnte Zellansammlungen, die sich als lymphocytäre und leukocytäre Zellelemente erwiesen und sich vorwiegend in der Umgebung der mittleren Bronchien befanden. Die Bronchien und Bronchiolen enthielten desquamierte Zellverbände, rote und weiße Blutkörperchen; die Wandungen waren teilweise von Entzündungszenellen durchsetzt, die dem Anschein nach von hier aus in die weitere Umgebung einströmten und teilweise schon eine reguläre Einschmelzung des Gewebes herbeigeführt hatten. Auch außerhalb der herdförmigen Veränderungen fanden sich überall einzelne weiße Zellelemente. — Fetthaltige Zellen oder andere Fettbestandteile waren nirgends festzustellen. — Diagnose: Bronchitis, Bronchopneumonie (vorwiegend peribronchial), Stauung, Ödem.

Niere (H.-E. und Fett). Die Gefäße zeigten eine maximale Füllung. Besonders im Bereich der Hauptstücke waren die Zellgrenzen verwischen. Die Zellen befanden sich in Auflösung, in den Kanälchen wurden Zelltrümmer festgestellt. Die Glomeruli waren intakt. Keine Fettansfärbung. — Diagnose: Stauung, Autolyse (deshalb nicht sicher verwertbar).

Leber (H.-E. und Fett). Die Leberzellbalkchen zeigten eine ungleichmäßige Anfärbung. Teilweise waren sie stärker dissoziiert und in Auflösung begriffen, aber reaktionslos. Lediglich im periportalen Gewebe fanden sich einzelne Lymphocyten. Besonders in den zentralen Abschnitten wurden unterschiedlich grobblasige Vacuolisierungen gefunden; die Kupffer-Zellen fanden sich teilweise losgelöst. Besonders zentral wurde in strichförmiger Anordnung eine vorwiegend staubförmige Fettanfärbung gefunden. — Diagnose: vorwiegend zentrale Verfettung. Autolyse (deshalb nicht sicher zu verwerten).

Die übrigen Organbefunde boten unter Berücksichtigung der feststellbaren Autolyse keine verwertbaren Besonderheiten.

Chemischer Befund.

1. Bei der in der üblichen Weise durchgeführten Untersuchung des Magens mit Inhalt wurden die nach der Mikrosublimation noch vorhandenen geringen Rückstände nach DECKERT bzw. VIDIC qualitativ auf Anwesenheit von Opiaten geprüft. Die DECKERTSche Reaktion war nach 1 Std äußerst schwach positiv, während die Reaktion mit Jod und Brom unsicher ausfiel. Dabei deutete die Art der letzteren aber ebenfalls auf Anwesenheit eines Opiates hin.

2. Die Aufarbeitung des Dünnd- und Dickdarms samt Inhalt erfolgte in der gleichen Weise. DECKERT zeigte nach 1 Std eine ganz schwache Opalesenz. Die Reaktionen mit Jod und Brom waren nicht eindeutig zu verwerten.

3. Aus den Rückständen der aufgearbeiteten Leber ergab sich nach 1 Std eine schwach positive DECKERTSche Reaktion; die Reaktionen mit Jod und Brom deuteten hier ebenfalls auf die Anwesenheit von Opiaten hin.

4. Mit den Rückständen einer aufgearbeiteten Niere verliefen die Prüfungen nach DECKERT und VIDIC völlig negativ.

5. Auch im Gehirn ließen sich keine Opiate nachweisen.

Ergebnis. Im Magen und in der Leber darf die Anwesenheit von Opiaten bei den fraglichen Befunden mit aller Vorsicht höchstens als wahrscheinlich angesehen werden.

Epikritische Betrachtung.

Bekanntlich wird das Codein — der Monomethyläther des Morphins — als mildes Narkoticum verwendet. Es wirkt schwächer als Morphin und erzeugt in der Regel keine unangenehmen Neben- und Nachwirkungen, soll aber nach GADAMER stärker tetanisierend sein als Morphin. Seine Maximaldosis beträgt als höchste Einzeldosis 0,1 g, als höchste Tagesdosis 0,3 g. Bei Kindern verringern sich diese Mengen entsprechend. Bei einem 2jährigen Kind wären die Maximaldosen nach der „Faustregel“ Lebensjahre + 12 mit $\frac{1}{7}$ der Erwachsenendosis festzusetzen; das wären in unserem Falle 0,014 als höchste Einzel- und 0,043 als höchste Tagesdosis. Diese Mengen waren im oben angeführten Hustensaft in etwa 10 und etwa 30 ml enthalten. Dazu ist jedoch zu bemerken, daß von pädiatrischer Seite darauf hingewiesen wird, daß diese Faustregel dem jeweiligen Zustand der Kinder angepaßt werden muß. Hinsichtlich des Codeins gibt z. B. v. PFAUNDLER für Kinder von 2 Jahren als Dosierung 0,003—0,01 2mal täglich in Lösung an; bei Schläfrigkeit sei auszusetzen und nur bei ungenügender Wirkung müsse die Dosis vorsichtig bis 0,02 gesteigert werden. — Eine kleine, bei uns

ausgemessene Tasse hatte einen Inhalt von 175 ml. Mit einer $\frac{3}{4}$ Tasse = 131 ml wären also, da 1 ml des Hustensaftes 1,5 mg Codein enthält, etwa 197 mg Codein zugeführt worden. Mit $\frac{1}{4}$ Tasse = 43,7 ml hätte das Kind rund 66 mg Codein bekommen. Mit einer $\frac{3}{4}$ Tasse ist also die höchste erlaubte Tagesdosis für ein 2jähriges Kind um das 4fache, die Einzeldosis um das 14fache und bei $\frac{1}{4}$ Tasse um rund das 1,5- bzw. 4,5fache überschritten. Berücksichtigt man nun, daß das Codein zu rund 80% im Harn ausgeschieden wird, und daß vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Tode 18 Std vergangen sind, so kann das fragliche Ergebnis der chemischen Untersuchung nicht überraschen, denn es ist überwiegend wahrscheinlich anzunehmen, daß tatsächlich ein großer Teil bis zum Tode bereits ausgeschieden war. Wenn 80% den Körper bereits verlassen hatten, könnten zum Zeitpunkt der Untersuchung in der gesamten Leiche nur 39 mg (bei $\frac{3}{4}$ Tasse) bzw. rund 13 mg (bei $\frac{1}{4}$ Tasse) noch vorhanden gewesen sein. Zudem waren die Leichenteile keineswegs mehr frisch.

Wenn man den histologischen Befund betrachtet, so scheint dieser zunächst ebenfalls weitgehend uncharakteristisch zu sein. Zudem waren der Untersuchung infolge autolytischer Veränderungen der Organe (4 Wochen alte Leiche) von vornherein Grenzen gesetzt. Immerhin hat sich in der Leber eine streifenförmige, vorwiegend zentrale Verfettung feststellen lassen, wie sie gerade in dieser Form sowohl von WEIMANN als auch von SYSAK bei Morphinvergiftungen — vor allem im Tierversuch — beobachtet worden ist. Im übrigen lassen sich für die beschriebenen Parenchymenschäden keine beweiskräftigen Anhaltspunkte gewinnen, daß sie während des Lebens entstanden sind. — Die eindeutig feststellbare, vorwiegend peribronchial gelegene Bronchopneumonie ist zweifellos als Aspirationspneumonie zu identifizieren. Sie wird durch den Ablauf der klinischen Erscheinungen ohne weiteres verständlich und gewinnt durch das klinische Gesamtbild insofern besondere Bedeutung, als damit der schwere narkotische Zustand als bewiesen angesehen werden kann.

Der klinische Befund stimmt völlig überein mit den wenigen bekanntgewordenen, vor allem von WAGEMANN, LEWIN und FÜHNER beschriebenen Vergiftungen. WAGEMANN berichtet von dem tödlich verlaufenen Fall eines 9 Monate alten Kindes, das bei einmaliger Gabe von 0,1 Codein mit langdauernder Narkose reagierte, wozu sich eine Pneumonie gesellte. Bei einem 4½-jährigen, kräftigen Kind traten zwar nach 8mal gegebener Dosis von 0,1 Codein narkotische Symptome auf, diese verschwanden aber nach 24 Std wieder. FÜHNER hat den Fall eines 2jährigen Kindes mitgeteilt, das 0,1 Codeinum phosphoricum vertragen hat, während 0,2 Dionin-Hydrochlorid (Äthyläther des Morphins) in Form eines Zäpfchens bei einem 2½-jährigen Kinde unter zunehmender Somnolenz in

12 Std zum Tode führte. Von Erwachsenen sollen schon Grammdosen des Codeinsalzes überstanden worden sein, während vereinzelt geringe Mengen narkotische Erscheinungen bewirkten.

In unserem Falle ist der Zusammenhang des plötzlichen tiefen Schlafzustandes nach einer regulär durchschlafenen Nacht mit der Einnahme des Hustensaftes so signifikant, daß die Kausalität des Codeins nicht bezweifelt werden kann. In keiner Weise läßt sich ein anderer Hinweis für den mit schweren, offensichtlich zentral bedingten Atem- und Kreislaufstörungen einhergehenden, tiefnarkotischen Dauerschlaf finden. Die chemischen und histologischen Befunde sprechen nicht gegen diese Annahme, sondern vermögen sie zu bekräftigen. — Der Fall als solcher, der gleichsam nur zufällig bekannt wurde, bietet zwar keine wesentlichen neuen Gesichtspunkte. In chemischer Hinsicht bestätigt er jedoch den Ausscheidungsmodus des Codeins, in pathologisch-anatomischer Hinsicht scheint er zwar unter Berücksichtigung der vorgeschrittenen Leichenveränderungen weniger instruktiv zu sein, aber dennoch gewisse Parallelen zu den bei Morphinvergiftungen festgestellten Befunden aufzuweisen, während der klinische Ablauf die wenigen bekannten Beobachtungen ergänzt und gleichzeitig auch die Möglichkeiten einer Hilfeleistung durch eine entsprechende, rechtzeitig einsetzende Therapie aufzeigt. Jede narkotische Wirkung des Codeins sollte deshalb bei Kleinkindern schon im Anfang äußerst bedenklich stimmen und nicht bagatellisiert werden. Die unterschiedliche Empfindlichkeit der Kleinkinder für Morphin scheint auch für Codein zu bestehen. In erster Linie ist aber zu fordern, daß Verschreibungen mit so differenten Substanzen nicht in derartig unnötig großer Menge rezeptiert und abgegeben werden. Auch wenn die jeweilige Einzeldosis nur aus $\frac{1}{2}$ Teelöffel bestehen sollte, wird die Notwendigkeit dieser Maßnahme im Hinblick auf den großen Flascheninhalt von vielen Eltern nicht eingesehen. Es wäre deshalb aus Gründen größtmöglicher Sicherheit zweifellos besser, zunächst höchstens 50 g zu verschreiben und eventuell nach Verbrauch die Rezeptur zu wiederholen.

Zusammenfassung.

1. Einem 2jährigen Kinde wurden in einmaliger Gabe 66—197 mg Codein in Hustensaftform zugeführt. Die erlaubte Einzeldosis (berechnet für ein 2jähriges Kind) wurde damit um etwa das 4,5fache bis 14fache überschritten. Der Tod trat nach 18 Std ein.

2. Die chemische Untersuchung hat zwar keinen völlig eindeutigen Giftnachweis erbracht, sondern die Anwesenheit von Opiaten nur als wahrscheinlich annehmen lassen; hierdurch konnte jedoch der Ausscheidungsmodus des Codeins gewissermaßen bestätigt werden.

3. Die histologischen Untersuchungsergebnisse konnten infolge Leichenveränderungen nur mit aller Vorsicht verwertet werden; sie

scheinen jedoch gewisse Parallelen zu den bei Morphinvergiftungen gefundenen — allerdings nicht dafür spezifischen — Veränderungen zu zeigen.

4. Der klinische Befund spricht eindeutig für eine zentrale narkotische Wirkung des Codeins.

5. Die unterschiedliche Empfindlichkeit der Kleinkinder für Morphin gilt offenbar auch für Codein. Die oben angeführte Menge ist, soweit bekannt, die bisher niedrigste zum Tode führende Dosis bei einem 2jährigen Kind. — Narkotische Erscheinungen nach Codeinmedikationen sollten keineswegs bagatellisiert werden, sondern rechtzeitig zu einer Gegentherapie Anlaß geben.

Literatur.

FÜHRER, H.: Medizinische Toxikologie, S. 139. 1947. — GADAMEE, J.: Lehrbuch der Toxikologie, S. 532. 1924. — LEWIN, L.: Gifte und Vergiftungen, S. 632. 1929. — LUST, F., v. PFAUNDLER, M.: Krankheiten des Kindesalters. München 1947. PETRI, E.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. X, S. 384. 1930. — SYSAK: Virchows Arch. 254, 163 (1925). — WAGEMANN, H.: Arch. Kinderheilk. 75, 12 (1924). Zit. nach Dtsch. Z. gerichtl. Med. 5, 464 (1925). — WEIMANN, W.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 8, 205 (1926).

Dr. med. J. GERCHOW und Dipl.-Chem. O. PRIBILLA,
Institut für gerichtliche und soziale Medizin
an der Universität Kiel, Hospitalstr. 42.

Aus dem Pharmakologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. R. DOMENJOZ) und dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. W. ROTTER) der Universität des Saarlandes.

Tödliche Vergiftung durch intranasale Applikation eines esteraschemmenden Schädlingsbekämpfungsmittels. (Stytox?)

Von
O. BUCH und W. FLORANGE.

(Eingegangen am 19. Dezember 1953.)

Am 13. 6. 53 wurde von uns die Sektion eines jungen Mannes durchgeführt, der innerhalb von 11 Std an einer zunächst unklaren Intoxikation verstorben war. Bei der Sektion des B. bestanden, abgesehen von einem Lungenödem und petechialen subserösen Blutungen keine Veränderungen, die den Rückschluß auf eine bestimmte endogene oder exogene Vergiftung erlaubten. Die anschließenden Erhebungen bei den Hinterbliebenen ergaben, daß B. im landwirtschaftlichen Betrieb seines Vaters, einem Versuchsgut, tätig gewesen war und daß er sich kurz vor dem Einsetzen der Krankheitsscheinungen zur Behandlung eines

Schnupfens einige Nasentropfen mit einer Pipette in die Nase eingeträufelt hatte. Die entsprechende Flasche, welche die Aufschrift „Endrin“ trug, hatte neben anderen gestanden, die im Betrieb verwendete Schädlingsbekämpfungsmittel enthielten. Es erschien somit möglich, daß versehentlich eines dieser Schädlingsbekämpfungsmittel in die Flasche abgefüllt worden war und daß dieses die tödliche Vergiftung verursacht hatte. Die weitere Untersuchung des Flascheninhaltes bestätigte diese Annahme. Es handelte sich um eine Flasche von 20 cm³ Gesamtinhalt und einem Einfüllvolumen von 18 cm³. Die Tropfpipette faßte 1,2 cm³. Der restliche Flascheninhalt betrug 7,5 cm³. Die Flüssigkeit, die noch in der Flasche vorhanden war, war braun und wäßrig und hatte einen modrig-stechenden Geruch. Ihre pseudocholinesterase-hemmende Wirkung wurde durch Herrn Dr. PULVER (I. R. Geigy A.G.-Basel) geprüft und hatte folgende Ergebnisse:

Hemmung der Pseudocholinesterase.

Die Untersuchungen wurden am gleichen menschlichen Plasma und unter Verwendung der manometrischen Methode nach AMMON durchgeführt. Als Vergleichspräparat diente „Systox 20“, das deshalb gewählt wurde, weil es in Aussehen, Geruch und Konsistenz der zu untersuchenden Flüssigkeit sehr ähnlich war. Systox 20 wurde ohne Rücksicht auf den Gehalt an Wirkstoff in gleicher Weise verdünnt, wie die fragliche Flüssigkeit, wobei die unverdünnte Flüssigkeit im Fleischchen als 100% angesehen wurde.

Konzentration mg-%	Hemmung	
	Endrin %	Systox %
0,2	16	18
0,5	54	70
1,0	80	100

„fragliche Flüssigkeit“: 50 % Hemmung erfolgt bei einer Konzentration von 0,42 mg-%

Systox 20: 50 % Hemmung erfolgt bei einer Konzentration von 0,27 mg-%.

Die Esterasehemmung erfolgt demnach durch die beiden Präparate in einem ähnlichen Konzentrationsbereich. Eine Kontrolluntersuchung, wenige Tage später unter gleicher Methodik mit „Endrin“ durchgeführt, zeigte Übereinstimmung mit dem ersten Untersuchungsergebnis:

Konzentration mg-%	Hemmung Endrin %	# Konzentration mg-%	Hemmung Endrin %
			Endrin %
0,1	7	1,0	75
0,2	18	10,0	98
0,5	56		

„fragliche Flüssigkeit“: 50 % Hemmung bei einer Konzentration von 0,44 mg-%.

Wenn wir zum Vergleich die Aktivität einiger Insektizide aus der Gruppe der Esterasehemmer heranziehen, ergibt sich bei Verwendung der Reinsubstanzen folgende Abstufung.

50% Hemmung der Pseudocholinesterase menschlichen Plasmas erfolgt bei: Parathion 14,5 mg-%; Pestox 18,5 mg-%; Systox 0,054 mg-%.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse kann es sich bei der fraglichen Flüssigkeit nur um eine Systoxverdünnung oder um die Verdünnung eines Produktes zumindest gleicher esterasehemmender Aktivität wie Systox gehandelt haben.

Vergiftungsverlauf. Wie die Erhebungen ergaben, applizierte sich B. nachts zwischen 1 und 2 Uhr einige Tropfen der erwähnten Flüssigkeit mit einer Pipette zur Behandlung seines Schnupfens in die Nase. Wenige Minuten danach wurde ihm übel. Er stand auf und trank von einem selbstgebrannten Trester. Da die Übelkeit zunahm, wurde der Hausarzt zugezogen, der eine Überführung in das nahegelegene Krankenhaus anordnete. Dort erfolgte die Aufnahme gegen 3 Uhr 30 nachts. Der Aufnahmefund enthielt folgende Angaben:

Der liegend eingelieferte Kranke war ansprechbar, konnte jedoch nur mühsam und mit Anstrengung auf gestellte Fragen antworten. Kopf und Arme waren passiv beweglich, ebenso die Beine, doch war hier eine deutliche Rigidität der Muskulatur zu bemerken. Schon bei der Aufnahme bestanden fibrilläre Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur. Die Haut war kalt und mit Schweiß bedeckt. Die Haut des Gesichtes war gering cyanotisch. Die Schleimhäute waren gut durchblutet. Die stecknadelkopfgroßen Pupillen reagierten nicht auf Licht und Konvergenzprüfung, kein Nystagmus. Die Zunge war feucht und gering weißlich belegt. Die Ausatmung roch schwach nach Alkohol. Es bestanden ferner Dyspnoe und eine frequente Atmung mit 25—30 Atemzügen in der Minute. Über beiden Lungen, besonders über den basalen Abschnitten waren Knisterrasseln und feinblasige Rasselgeräusche zu hören. Das Herz war perkutorisch von normaler Größe, die Töne rein und die Aktion regelmäßig. Die Pulsfrequenz betrug 90—100 je min. Der Blutdruck betrug 215/70 mm Hg. Die palpatorische Untersuchung der Bauchorgane ergab keinen krankhaften Befund. Im Verlauf der Untersuchung ging spontan flüssiger Stuhl ab. Der Patient wurde am Ende der Aufnahmeuntersuchung katherisiert, die Untersuchung des gewonnenen Harnes ergab: Alb.+; Sacch. 4%; Ugn. (-); Sed. 0.

Nach diesen Untersuchungsmaßnahmen gab man 1 cm³ 10%iges Cardiazol intramuskulär. Danach wurde der Puls bei gleicher Frequenz etwas kräftiger. Um 4 Uhr wurde eine Magenspülung vorgenommen. Die Spülflüssigkeit war zunächst milchig-trübe und roch nach Alkohol. Sie klärte sich schnell. Bei der Durchführung der Magenspülung traten bei dem Patienten weder Würgebewegungen noch Brechreiz auf. Er war zu diesem Zeitpunkt noch soweit bei Bewußtsein, daß er sagen konnte, er habe sich eine Magenspülung schlummer vorgestellt. Eine Darmspülung wurde sofort angeschlossen, sie ergab reichlich dünnbreiigen Stuhl von gelblicher Farbe und die Entleerung von Darmgasen. Nach der Spülung wurde der Zustand des Patienten schlechter, der Puls stieg auf 140 Schläge je Minute und wurde dünner. Gegen 4³⁰ Uhr wurde 1,1 cm³ (gleich 0,06) Sympatol intramuskulär injiziert. Die Pulsfrequenz blieb gleich, jedoch wurde der Radialis-puls etwas besser fühlbar. Gegen 5 Uhr hatte die Cyanose weiter zugenommen, die Pulsfrequenz betrug 155 Schläge je Minute, die Atmung war sehr oberflächlich und frequent. Allmählich entwickelte sich ein Lungenoedem. Der Kranke erhielt nun 10 cm³ 10%iges Calciumglukonat Sandoz intravenös injiziert und trank eine

Tasse Kaffee. Er fühlte sich hierauf etwas besser. Diese subjektive Besserung war aber nur von kurzer Dauer. Um 5¹⁵ Uhr wurden weitere 10 cm³ 10%igen Calciumglukonates intravenös gegeben, ohne daß eine Besserung des Zustandes sichtbar wurde. Die Rasselgeräusche über beiden Lungen nahmen zu und es entwickelte sich langsam eine Cyanose des ganzen Körpers. Gegen 6 Uhr expektorierte der Patient erstmalig schaumigen weißlichen Auswurf. Gegen 6³⁰ Uhr wurden dem Patienten 0,25 mg Kombetin Boehringer in 10 cm³ physiologischer Kochsalzlösung ohne Erfolg intravenös verabreicht.

Die Untersuchung des Blutes gegen 8 Uhr ergab: Hämoglobin 100%, Erythrocyten 4,13 Mill., Leukozyten 24000, Eosinophile 1%, Stabkernige 14%, Segmentkernige 76%, Lymphocyten 9% und 350 mg-% Blutzucker.

Um 8 Uhr war der Patient noch ansprechbar, konnte jedoch auf gestellte Fragen nicht mehr antworten. Das Lungenödem hatte zugenommen, der Puls war bei einer Frequenz von 160 Schlägen je Minute kaum noch fühlbar. Es wurde nun 3mal je 10 cm³ 10%iges Calciumglikonat im Abstand von je 1/2 Std ohne Erfolg intravenös gegeben. Die fibrillären Muskelzuckungen nahmen stetig zu. Zwischen 10 und 12 Uhr wurden 2mal 2 cm³ Antistin Ciba intramuskulär und 1 cm³ 10%iges Cardiazol injiziert. Ein Erfolg zeigte sich nicht. Um 12³⁰ trat der Tod ein.

Die Obduktion, 2 Std nach dem Tode ausgeführt, ergab makroskopisch:

Starke Hyperämie des Gehirns und der parenchymatösen Organe. Lungenödem. Kleinfleckige, subpleurale, subepikardiale und subendokardiale Blutungen. Miosis. Extreme Totenstarre.

Bei der histologischen Untersuchung der Organe wurde folgender Befund erhoben:

Leber. Geringe Stauung in den zentrolobulären Capillaren. Spärliches Abnutzungspigment in den Leberzellen in der Umgebung der Zentralvene. Diffuse staubförmige und feinstropige Verfettung der Leberzellen gleichmäßig verteilt in allen Läppchen Teilen. Einzelne kleine unregelmäßig verteilte Herde, in denen die Fetttröpfchen in den Leberzellen größer sind, vereinzelt fast den ganzen Zellkörper einnehmen. Diese Leberzellen erscheinen im Hämatoxylin-Eosinschnitt vacuolig. Keine Verfettung oder deutliche Vergrößerung der Sternzellen. Das periportale Gewebe ist nicht verbreitert, keine Zellinfiltration. Die sog. Dissischen Räume sind nicht sichtbar.

Nieren. Blutfülle der Gefäße und Capillaren, besonders der Glomerulumschlingen, aber auch der intratubulären Capillaren. Harnkanälchen eng und leer. Kapselräume leer. Epithelien der Hauptstücke etwas vergrößert. Keine Verfettung der Harnkanälchenepithelien.

Herzmuskel. Venöse Hyperämie. Muskelfasern regelrecht. Geringe Ablagerung braunen Pigmentes an den Kernpolen. Keine Verfettung.

Lunge. Ödem mit Ausfüllung der Alveolen durch eine gering acidophile gebronnene Flüssigkeit, in die vereinzelte Alveolarepithelien und Erythrocyten eingeschreut sind. Die Alveolarwandungen sind etwas stärker von Flüssigkeit durchsetzt.

Bei der beschriebenen Vergiftung mit tödlichem Ausgang hat es sich um eine Intoxikation durch ein esterasehemmendes Schädlingsbekämpfungsmittel gehandelt. Sowohl das quantitative Untersuchungsergebnis des die Vergiftung verursachenden Materials auf seine Fähigkeit, die Pseudocholinesterase menschlichen Plasmas zu hemmen, wie auch der

Geruch dieser Substanz lassen den Schluß zu, daß es sich um eine Verwechslung mit „Systox 20“ oder einen Stoff mit gleich starker esterase-hemmender Wirkung handelte.

Dr. O. BÜCH, Pharmakol. Institut der saarländischen Univ., Homburg/Saar.
Dr. W. FLORANGE, Patholog. Institut der saarländischen Univ., Homburg/Saar.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. B. BEHRENS).

Toxische Anämie und beginnende Agranulozytose durch phenothiazinhaltige Wurm-Schokolade.

Von

G. MALORNY.

(Eingegangen am 10. Januar 1954.)

Ernsthaftes Schädigungen nach Wurmkuren mit Phenothiazin (2,3,5,6-Dibenzo-1,4-thiazin) sind wiederholt beschrieben. Auffallend ist die Vielgestaltigkeit des Vergiftungsbildes.

DE EDs, STOCKTON und THOMAS (1939) behandelten bei 59 Patienten Infektionen der ableitenden Harnwege mit hohen Phenothiazindosen (im Mittel etwa 10 g verteilt über 8–10 Tage); bei 3 Kranken beobachteten sie das Auftreten einer schweren hämolytischen Anämie, die in einem Fall mit einer Leukocytose einherging. Als wenig später MANSON-BAHR, ausgehend von den Erfolgen in der Veterinärmedizin, das Phenothiazin als Mittel gegen Oxyuren in die Humanmedizin einführte, häuften sich Mitteilungen über das Auftreten von Anämien, namentlich bei Kindern. Nach MILLER und ALLEN traten bei etwa 50% der mit diesem Stoff behandelten Patienten geringgradige bis schwere Anämien auf. HUBLEY sah in 2 Fällen die Entstehung einer toxischen Hepatitis (weitere Literatur siehe bei OELKERS). Nach OTTMANN kam es bei einem Kind nach insgesamt 3 g Phenothiazin, verteilt über 3 Tage, zu einem bedrohlichen Erythrocytensturz auf 1,9 Mill., zu einer Leukocytose von 40600 und zu einer schweren toxischen Nieren- und Leberparenchymenschädigung. NIKOLOWSKI beobachtete bei einem Kranken eine Schädigung der Pankreasfunktion. In einem daraufhin angestellten Selbstversuch stiegen nach insgesamt 15 g Phenothiazin die Diastasewerte im Urin von 16 WE vor dem Versuch auf 8192 WE am 9. Tage an; der Blutzucker war auf 56 mg-% abgesunken. HUMPHREYS beschrieb einen Todesfall bei einem 6jährigen Kinde, das zur Bekämpfung einer Oxyuriasis über 6 Tage verteilt 9,5 g Phenothiazin erhalten hatte. Die beobachtete schwere Anämie führte der Autor auf eine toxische Hämolyse zurück, verursacht durch Phenothiazin.

Der vorliegende Vergiftungsfall ist insofern bemerkenswert, als hier bei einem Kinde im Anschluß an eine Wurmkur mit Phenothiazin neben einem bedrohlichen toxischen Erythrocytenzerfall auch eine Schädigung des weißen Blutbildes mit ausgeprägter Verminderung der Granulozyten beobachtet wurde. Die Leukopenie ging mit einer Reifungshem-

mung der Promyelocyten im Knochenmarksausstrich einher. Gleichzeitig bestand auch eine Bildungshemmung der jugendlichen Vorstufen. Die Erythropoese war nicht gestört.

Das Kind hatte keine weiteren Medikamente erhalten, so daß die Entstehung der Agranulozytose nur auf die Phenothiazingeschaltung zurückgeführt werden konnte¹. Im vorliegenden Schrifttum ist uns ein ähnlicher Fall nicht bekannt geworden.

Verlauf der Phenothiazinvergiftung.

Ein 5jähriges Mädchen, bei dem wegen einer suprakondylären Humerusfraktur ein Gipsverband angelegt war, erhielt 8 Tage später wegen Ascaridenbefall 2 Tage lang 3mal 2 Täfelchen Wurmschokolade „Helmetina“¹. Im beiliegenden Prospekt ist der Phenothiazingehalt des Präparats nicht angegeben. Es ist lediglich vermerkt, daß Helmetina „neben Phenothiazin... noch einen genau dosierten Zusatz von Phenolphthalein“ enthält. Einer Arbeit von BREDE ist zu entnehmen, daß in einem Täfelchen 0,2 g Phenothiazin enthalten sind. Demgemäß dürfte das Kind die von BREDE vorgeschlagene Gesamtdosis von 2,4 g erhalten haben.

Etwa 5 Tage nach Einnahme des Wurmmittels stellten sich Diarrhoeen, Übelkeit und häufiges Erbrechen ein. Die Haut zeigte eine subkutische Verfärbung. Mäßige Milz- und Leberschwellung. Wegen zunehmender Anämie wurde am 10. Tage nach Beginn der (übrigens erfolglosen) Wurmbehandlung eine Sternalpunktion vorgenommen. Im Ausstrich zeigte sich ganz allgemein eine deutliche Zellverarmung bei normalem Fettgehalt des Marks; Myelocyten und Promyelocyten waren insgesamt vermindernd, die Zahl der Myeloblasten gegenüber den jüngeren Vorstufen der Granulocytenreihe dagegen relativ vermehrt. Erythroblasten, Reticulumzellen und Lymphocyten waren ausreichend vorhanden. Die Erythropoese war normal, eher etwas gesteigert. Es bestand also im wesentlichen eine Verminderung der jugendlichen granulocytären Elemente im Sinne einer Reifungshemmung bei gleichzeitiger Bildungshemmung.

Im Blut war die Erythrocytenzahl auf 1,91 Mill. abgesunken, Hb 40%. Es bestand Anisocytose. Die Erythrocytenresistenz war normal (Beginn bei 0,45% NaCl, komplette Hämolysen bei 0,32% NaCl-Lösung). Die Verminderung der Erythrocyten war offenbar durch eine toxische Hämolysen und nicht durch eine Störung der Erythropoese bedingt. Die Leukocytenzahl betrug zunächst 10200. An den folgenden Tagen sank sie trotz mehrfacher Bluttransfusionen auf 4200 ab. Im Blutaustrich bestand eine relative Lymphocytose (47) und eine Verminderung der Segmentkernigen (26), dabei eine Eosinophilie (10), die wohl auf den Wurmbefall zurückzuführen war.

Im erneuten Knochenmarksausstrich (3 Tage später) beginnende Remission des reifungsgehemmten Marks: insgesamt größeres Zellreichtum, zahlreiche Promyelocyten, Vermehrung der Myelocyten und der jugendlichen Granulocyten, also Rechtsverschiebung gegenüber dem ersten Befund; die Erythropoese war gesteigert.

Anschließend langsame Besserung des Blutbefundes. Wiederherstellung nach 5 Wochen.

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichte sind wir den Herren Dr. HEMPEL und Dr. AUGUSTIN des Kreiskrankenhauses Niebüll zu besonderem Dank verpflichtet.

Zusammenfassung.

Bei einem 5jährigen Kind, das zur Behandlung einer Ascaridiasis etwa 2,4 g Phenothiazin erhalten hat, entwickelt sich 10 Tage später eine schwere Anämie, die mit einer Verminderung der Gesamtleukozytenzahl einhergeht. Während die Anämie auf einen toxischen Zerfall der roten Blutkörperchen, nicht jedoch auf eine Störung der Erythropoese, zurückzuführen ist, wird das Auftreten der Leukopenie durch eine Störung der Granulopoese des Knochenmarkes erklärt.

Literatur.

BREDE, H. D.: Ärztl. Wschr. 1952, 443. — DE EDS, F., A. B. STOCKTON and J. O. THOMAS: J. of Pharmacol. 65, 353 (1939). — HUBBLE, D.: Lancet 1941 I, 640. — HUMPHREYS, D. R.: Lancet 1942 II, 39. Zit. nach OELKERS. — MANSON-BAHR, PH.: Lancet 1940 I, 808. — MILLER, M. J., and D. ALLEN: Trop. Dis. Bull. 39, 781 (1942). — NIKOLOWSKI, W.: Ther. Gegenw. 1948, 167. — OELKERS, H. A.: Pharmakologische Grundlagen der Behandlung von Wurmkrankheiten, 3. Aufl., S. 132—139. Leipzig: S. Hirzel 1950. — OTTMANN, H.-U.: Slg Vergift.fälle, Arch. Toxikol. 14, 192 (1952).

Prof. Dr. G. MALORNY, Pharmakologisches Institut d. Univ. Kiel, Hospitalstr. 20.

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. HALLERMANN).

Fahrlässige Tötung mit Kieselfluorwasserstoffsäure infolge unvorschriftsmäßiger Abgabe und Aufbewahrung von Fluat.

Von

J. GERCHOW und O. PRIBILLA.

(Eingegangen am 24. Februar 1954.)

Bei der Kieselfluorwasserstoffsäure handelt es sich um eine starke Säure, die in Form ihrer Salze vielfältige Verwendung als Schädlingsbekämpfungsmittel findet, während sie als freie Säure vor allem als Desinfektionsmittel in der Brauindustrie gebraucht wird. Vornehmlich hat sich hier das Montanin, eine etwa 30%ige wässrige Lösung von Kieselfluorwasserstoffsäure, bewährt. Im Baugewerbe dienen 20%ige Lösungen zur Entfernung von Holz- und Mauerschwamm sowie zur Vernichtung und Verhütung von Pilz-, Schimmel- und Schleimbildungen an Decken, Mauern, Hölzern usw. Außerdem wird dadurch die Trockenlegung feuchter Wände gefördert und die Widerstandsfähigkeit des Mauerwerks erhöht. Ein in einschlägigen Handwerksbetrieben sehr beliebtes und bewährtes Mittel ist das Fluat.

Während Vergiftungen mit den Salzen der Kieselfluorwasserstoffsäure relativ häufig beobachtet worden sind, gelangten Vergiftungen

mit der freien Säure nur selten zur Beobachtung. Bekannt geworden ist der von REUTER publizierte Fall eines 37jährigen Bierbrauers, der aus Versehen etwa $\frac{1}{8}$ Liter Montanin trank, sofort über heftige Schmerzen in der Magengegend klagte und nach starkem Erbrechen 15 min nach Einnahme des Giftes unter Dyspnoe und Krämpfen starb. FÜHNER berichtet von einem Fall, bei dem 50 ml einer 30%igen Kieselfluorwasserstoffsäure in kürzester Zeit zum Tode geführt haben. Ähnliche Beobachtungen sind von FISCHER, KOCKEL, ZIMMERMANN, RAESTRUP u. a. gemacht worden. Dagegen hat eine Fluatvergiftung noch keinen Niederschlag in der Literatur gefunden; außerdem bietet dieser Fall Gelegenheit, strafrechtliche Folgen zu erörtern, die bei fahrlässig falscher Aufbewahrung des Giftes eintreten können.

Vorgeschichte.

Am 20. 5. 53 wurde die Kriminalpolizeistelle einer Kreisstadt von einem praktischen Arzt davon in Kenntnis gesetzt, daß der Kaufmann F. G. nach dem Genuß einer unbekannten Flüssigkeit in seiner Wohnung plötzlich verstorben sei und die Todesursache von ihm nicht festgestellt werden könne. Die Ermittlungen ergaben, daß bei G. am fraglichen Abend ein Maler mit der Instandsetzung der Wohnung beschäftigt war. Nachdem der Maler die Wohnung verlassen hatte, entdeckte G. beim Einräumen der Wohnung eine Flasche, von der er annahm, daß es eine seiner Mostflaschen sei, aus denen er dem Maler zum Trinken angeboten hatte. Da er selber Durst verspürte, nahm er darauf in Gegenwart seiner Frau zwei Schluck, sagte kurz darauf, daß der Inhalt nicht gut schmecke und daß er sich wohl übergeben müßte. Wenig später erbrach er eine wasserhelle Flüssigkeit, danach bräunlich-schwarze Massen. Schweiß brach aus und G. klagte, die Beine nicht mehr bewegen zu können. Der sofort verständigte Arzt konnte nur noch den etwa 15 min nach Einnahme des Giftes eingetretenen Tod feststellen.

Der befragte Maler sagte, daß er in der Flasche, aus der G. getrunken hatte, „Fluat“ vorrätig hielt, von dem er wisse, daß es stark giftig sei. Er habe dieses Mittel in einer unbeschrifteten Flasche gekauft und will nicht gewußt haben, daß es nur in besonders gekennzeichneten und nicht zu Verwechslungen Anlaß gebenden Flaschen aufbewahrt werden muß. Die Verkäuferin des Fluat, die übrigens kein Giftbuch führt und auch keine Giftprüfung abgelegt hat, wußte allerdings, daß Gift enthaltende Flaschen besonders gekennzeichnet werden müßten, will dies aber „in der Eile vergessen haben“. Von besonderen Vorschriften, an die der Verkauf von Mitteln der Giftklasse II gebunden ist, wußte sie jedoch nichts.

Nachdem dem Arzt, der den Tod festgestellt hatte, das Ergebnis der Ermittlungen bekannt gegeben worden war, stellte er einen Toten-

schein mit der Diagnose „Herztod“ aus, weil „Säuren nicht in so kurzer Zeit zum Tode führen könnten“. Dadurch wurde eine Leichenöffnung zunächst für unnötig erachtet und schließlich auf Drängen der Staatsanwaltschaft erst durchgeführt, nachdem die Leiche weitgehend in Fäulnis übergegangen war.

Die Sektion.

Die Sektion des 67 Jahre alten Mannes ergab bei weit vorgeschriftem Fäulnis- und Verwesungszustand eine Sklerose der Herzkranzgefäße mäßigen Grades, auf eine Herzmuskelverschwiebung verdächtige Bezirke, Anhaltspunkte für Verätzungen in der Speiseröhre und Veränderungen in der allerdings weitgehend faulen Magenwand, überall flüssiges, dunkles Blut und eine Stauung der großen Körperorgane.

Histologische Untersuchungen.

Magen (Hämatoxylin-Eosin). Die Magenschleimhaut ist hochgradig aufgelockert, die Drüsenschläuche sind nicht mehr erkennbar; lediglich von den Belegzellen finden sich noch einzelne Reste. In der Schicht zwischen den weitgehend zerstörten Schleimhaut und der Muskulatur finden sich streckenweise große, mit einer homogen rot angefärbten Flüssigkeit ausgefüllte Hohlräume. — Die Muskulatur zeigt teilweise noch gut erkennbare Kernfärbung; besonders in den schleimhautnahen Schichten ist sie zum Teil jedoch völlig kernlos, homogen rot gefärbt, etwas trüb und wie verquollen.

Diagnose. Hochgradige Fäulnis, fragliche Verquellung der Magenschleimhaut mit Ausscheidung eiweißhaltiger Flüssigkeit, fragliche vitale Schädigung der oberen Muskelschichten.

Speiseröhre (Hämatoxylin-Eosin). Auch hier erscheint die Schleimhautschicht erheblich verbreitert; sie zeigt keinerlei Kernfärbung und ist hochgradig aufgelockert. An der Grenze zwischen Schleimhaut und Muskulatur finden sich ebenfalls Hohlräume, die mit glasiger, hellrot angefarbter Flüssigkeit ausgefüllt sind. Die Muskulatur zeigt teilweise gute Kernfärbung, ist aber besonders im Bereich der inneren Wandschichten zum Teil homogen-glasig rot angefärbt und ohne jede Struktur.

Diagnose. Hochgradige Fäulnis, Ausscheidung eiweißhaltiger Flüssigkeit mit Verquellung der Wandschichten.

Herz (Hämatoxylin-Eosin). Das Gewebe ist überall stärker aufgelockert, verschwommen und ohne Struktur. Querstreifung ist nicht zu erkennen. Die Kernfärbung ist unterschiedlich. Das Gefäßbindegewebe erscheint teilweise vermehrt, im übrigen können jedoch keine sicheren Schwienenbezirke festgestellt werden.

Diagnose. Hochgradige Fäulnis, Vermehrung des perivasculären Bindegewebes.

Die parenchymatischen Organe konnten wegen hochgradiger Fäulnisveränderungen ebenso wie das Gehirn für eine Beurteilung keine Verwendung finden.

Chemische Untersuchungen.

1. Magen und oberer Dünndarm wurden nach F. SCHISKE aufgearbeitet. Danach wurde nach mehrmaligem Filtrieren, Einengung auf ein kleineres Volumen und Einstellung auf pH 3 eine Lösung hergestellt, die in der üblichen Weise auf Silicofluorid geprüft wurde. Dabei ergab sich eine weiße Fällung, mit der die Tetrafluoridprobe angestellt wurde. Sie zeigte eine schwache weiße Trübung auf schwarzem Filterpapier. Die mit einem anderen Teil des Niederschlags angestellte Zirkon-Alizarinreaktion war schwach positiv.

Nach diesem Verhalten wurde mit aller Vorsicht das Vorliegen von Silicofluoriden in dem weitgehend durch Fäulnis veränderten Untersuchungsmaterial höchstens als wahrscheinlich angenommen.

2—5. In Leber, Niere, Gehirn und Muskulatur waren Silicofluoride nicht nachweisbar.

6. Der Flascheninhalt ergab eine stark saure Reaktion (p_{H} 0,1). Die Lösung wurde eindeutig als Kieselfluorwasserstoffsaure identifiziert. Durch Titration konnte ein Wert von 13,19% festgestellt werden, wobei die weiteren Bestimmungen ergaben, daß die Gesamtacidität als Kieselfluorwasserstoffsaure vorlag.

Hiernach enthielt die Flasche eine 13%ige Lösung freier Kieselfluorwasserstoffsaure.

Epikrise.

Die Bewertung des klinischen, zum Tode führenden Krankheitsgeschehens, des Ergebnisses der gerichtlichen Leichenöffnung sowie der chemischen Untersuchungen der Organe des Verstorbenen und des Inhaltes der Flasche, aus der dieser etwa 15 min vor dem Tode getrunken hat, läßt mit Sicherheit als Todesursache eine Vergiftung mit einer 13%igen Kieselfluorwasserstoffsaure annehmen. Wenn auch der chemische Nachweis lediglich im Magen und oberen Dünndarm als wahrscheinlich positiv bezeichnet werden kann, so weisen doch das bei der Sektion festgestellte Ätzbild der Speiseröhre sowie die allerdings im Hinblick auf die vorgeschrittene Autolyse fraglichen Veränderungen im Magen auf die Einwirkung einer starken Säure hin. Der spärliche chemische Befund läßt sich zwanglos erklären, wenn man diese Verhältnisse berücksichtigt und davon ausgeht, daß der Verstorbene vor seinem Tode mehrfach erbrochen hat.

Die bedeutsamste Feststellung bei dem hier kurz skizzierten Fall dürfte die Bestätigung der Erfahrung sein (REUTER, BAMPFORD), daß der Tod bei Kieselfluorwasserstoffsaurevergiftung im Gegensatz zu anderen, viel konzentrierteren und in der Regel stärker ätzenden Säuren in kürzester Zeit eintritt. Die Unkenntnis dieser Tatsache hatte den behandelnden Arzt veranlaßt, eine Säurevergiftung auszuschließen und den Tod auf ein Herzversagen zurückzuführen. In dieser Annahme war er durch das Fehlen deutlicher Ätzspuren im Bereich des Mundes bestärkt worden. Grundsätzlich brauchen Ätznekrosen auch im Bereich der Speiseröhre und des Magens nicht vorzuliegen. Zwar hat KIPPER im Tierversuch sämtliche Abstufungen einer nekrotisierenden Entzündung von leichter Rötung bis zu starker Verätzung nachweisen können, aber beim Menschen bietet die Sektion in der Regel wenig Charakteristisches (PETRI). Von DYSENFURTH und KIPPER ist auf die auffallende Verteilung des besonders dunklen und flüssigen Blutes (RAESTRUP) hingewiesen worden, wobei besonders die Bauchorgane eine Stauungsbłutüberfüllung aufweisen, während Gehirn und Brustorgane blutleer sein sollen. An den von der Säure geschädigten Schleimhäuten ist aber abgesehen von den reaktionslosen Fällen von BERG u. a. sowie

den von KIPPER, DALLA-VOLTA beobachteten tiefreichenden, aber nicht sicher zu Lebzeiten entstandenen Nekrosen selten mehr als eine dunkelbraune verfärbte, ödematos bzw. entzündlich geschwollene, gelegentlich mit Blutaustritten durchsetzte Schleimhaut festzustellen.

Diese bekannte Tatsache, daß die direkte Ätzwirkung ganz im Hintergrund stehen kann (BAMFORD), ist durch unsere Beobachtung bestätigt worden, wenn auch der histologische Befund trotz der hochgradigen Autolyse darauf hinweist, daß im Bereiche der Schleimhäute des Magens und der Speiseröhre zu Lebzeiten eine stärkere Flüssigkeits- und Eiweißausscheidung stattgefunden hat. Besonders auch der Kernverlust der oberen Muskelschichten, deren Trübung und Verquellung bei guter Kernanfärbung der tieferen Muskelschichten mag für eine vitale Entstehung sprechen.

Ein besonderer Hinweis auf die Vergiftungsart ist hier vor allem durch das klinische Krankheitsgeschehen gegeben, das gleichzeitig die entscheidenden Erklärungen für den für Säurevergiftungen ungewöhnlich schnellen Todeserfolg bietet. Klinische Untersuchungen haben gezeigt (MOESCHLIN), daß die Wirkung des Giftes neben der primären, im Einzelfall allerdings sehr unterschiedlich starken Ätzwirkung vor allem das Stoffwechselgeschehen beeinflußt. Nach einer sehr schnellen Resorption reißt das Fluor-Ion alles Calcium an sich, so daß es spontan zu einem starken Abfall des Blutcalciumspiegels kommt. Aus dem akuten Kalkmangelzustand resultieren Krämpfe und starke Reizerscheinungen des Vasomotorenzentrums, die wiederum Erbrechen und Atemstörungen zur Folge haben. Durch das profuse Erbrechen kann es außerdem zur Kochsalzverarmung kommen, die eine Austrocknung und Kollapszustände zu bewirken vermag. RONZANI meint dagegen, daß sich die Krankheitszeichen von seiten des Zentralnervensystems auch allein durch eine Änderung der chemischen Gewebsreaktion im Sinne einer Säuerung erklären ließen. Bemühungen, die klinischerseits beobachteten, im wesentlichen zweifellos auf Kalkentziehung zurückzuführenden cerebralen Erscheinungen, wie Muskelzuckungen, Krämpfe, Benommenheit (SCHWYZER) und schließlich die den Tod bedingende Lähmung des Vasomotorenzentrums (DALLA-VOLTA) zu anatomischen Befunden in Beziehung zu setzen, haben noch zu keinem Ergebnis geführt und waren auch in unserem Fall infolge der fortgeschrittenen autolytischen Veränderungen aussichtslos. Ganz abgesehen davon, wird man jedoch dabei nicht viel erwarten dürfen.

Hinsichtlich der Menge Kieselfluorwasserstoffsäure, die hier zum Tode geführt hat, ist davon ausgegangen worden, daß 2 Schluck etwa 100—150 ml entsprechen. Legt man 130 ml einer 13%igen Kieselfluorwasserstoffsäure zu Grunde, so dürften diese einer Menge von etwa 14 g reiner Kieselfluorwasserstoffsäure entsprechen. Daß diese Dosis den

Tod ohne weiteres erklären kann, erhellt aus der Mitteilung BAMFORDS, der nach Einnahme von 1 g eines Fluorids einen Todesfall beschrieben hat. — Besondere Beachtung verdient unsere Beobachtung vor allem deshalb, weil die tragischen Zusammenhänge gezeigt haben, daß die mit diesem Mittel handelnden und arbeitenden Gewerbetreibenden mit einer geradezu unglaublichen Leichtfertigkeit und Fahrlässigkeit — teilweise in Unkenntnis der gesetzlichen Bestimmungen, ohne ein Giftbuch zu führen und die Giftprüfung abgelegt zu haben — dieses starke Gift abgeben und aufbewahren. Selbst der Obermeister einer Malerinnung mußte einräumen, daß in wohl allen einschlägigen Gewerbebetrieben Kieselfluorwasserstoffsäure in unvorschriftsmäßigen und nicht etikettierten Flaschen („aber aus so schmutzigen Flaschen wird doch niemand trinken“) aufbewahrt wird. Die Vorschriften über die Abgabe waren selbst in einem gut renommierten, einschlägigen Geschäft nur zum Teil bekannt. Trotz der besonders unglücklichen Umstände, die hier zur Verwechslung der Flaschen beigetragen haben, wurde vom Gericht der Tatbestand der fahrlässigen Tötung für gegeben erachtet.

Zusammenfassung.

1. Unter Hinweis auf die wenigen in der Literatur bekannten Vergiftungen mit Kieselfluorwasserstoffsäure wird über eine Fluatvergiftung berichtet.

2. Klinisch und pathologisch-anatomisch bietet der beschriebene Fall die gleichen Kennzeichen wie bei den bisherigen Beobachtungen. — Es ist unseres Wissens der dritte bisher publizierte Fall einer Kieselfluorwasserstoffsäurevergiftung, der innerhalb von 10—15 min zum Tode geführt hat, wobei die Ätzwirkung der Säure ohne effektive Bedeutung geblieben ist.

3. Die in dieser Angelegenheit geführten polizeilichen Ermittlungen haben ergeben, daß die Mißachtung und Unkenntnis der gewerblichen Vorschriften über Aufbewahrung und Abgabe von Giften ursächlich für den Todeserfolg geworden sind.

Literatur.

BAMFORD, FR.: Poisons, their isolation and identification. 1940. — BEST, Vjschr. gerichtl. Med., III. F. 61, 267 (1921). — DALLA-VOLTA, A.: Dtach. Z. gerichtl. Med. 8, 242 (1924). — DYSENFURTH, u. FR. KIPPER: Med. Klin. 1925, 846. — FISCHER, H.: Dtach. Z. gerichtl. Med. 1, 401 (1922). — FLAMM, M.: Slg Vergift.fälle 5, A 413, 45 (1934). — FÜRHER, H.: Medizinische Toxikologie. Stuttgart 1947. — KIPPER, FR.: Z. Med.beamte 1924, 295. — KOCKEL, u. ZIMMERMANN: Münch. med. Wschr. 1920, 777. — LÜHRIG: Pharmaz. Z.-halle Dtachld 61, 687 (1920). — MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart 1952. — PETER, E.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. X. 1930. — PIGULLA, W.: Slg Vergift.fälle

7, C 31, 21 (1936) (Sammelbericht über Kieselfluornatriumvergiftung). — RÆSTRUP: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 5, 406 (1925). — REUTER-LIEB-WEYRICH: Gifte und Vergiftungen in der gerichtlichen Medizin. 1938. — RONZANI: Arch. Hyg. 70, 217 (1909). — SCHWYZER: Biochem. Z. 60, 32 (1914). — N. Y. State J. Med. 74, 1 (1901). — SPECHT, F.: Quantitative anorganische Analyse in der Technik, S. 37ff. 1953.

Dr. med. J. GERCHOW, Dipl. chem. O. PRIBILLA, Kiel, Hospitalstr. 42.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. WALTHER SCHWARZACHER).

Beitrag zum Tod durch intravenöse Benzininjektion.

Von
N. WÖLKART.

(Eingegangen am 17. Februar 1954.)

In Ergänzung zu der Arbeit von PILZ¹ wird ein weiterer Fall akuter tödlicher Benzinvergiftung durch intravenöse Injektion von Schwerbenzin mitgeteilt. Bemerkenswert ist die nahezu identische Art der Verwechslung; auch in unserem Fall wurde Benzin aus einem Fläschchen an Stelle von Traubenzuckerlösung in die Spritze aufgezogen und in die Cubitalvene injiziert.

Am 28. 10. 49 sollten einem 50jährigen Mann, der seit 4. 10. wegen Hepatitis serosa im Spital lag, 20 cm³ einer 25%igen Traubenzuckerlösung — wie dies vorher täglich geschehen war — intravenös injiziert werden. Die Schwester zog aus einem 50 cm³ fassenden Fläschchen mit der Aufschrift „Traubenzucker, 25%ig“ nach Durchstechen der Patentgummikappe mit der bereits auf die 20 cm³-Spritze aufgesetzten Injektionsnadel die klare, gelbliche Flüssigkeit auf. Der Arzt überzeugte sich von der Richtigkeit der Beschriftung des Fläschchens. Nachdem bereits etwa 10 cm³ injiziert waren, bekam der Patient Hustenreiz, beklagte sich über Benzingestank, der ihm unangenehm sei. Der Arzt forderte die Schwester auf, zum Fenster zu gehen, um ein eventuell auf der Straße stehendes Benzinfahrzeug wegzuschicken; mittlerweile injizierte er weitere 5 cm³. In diesem Augenblick wurde der Patient plötzlich bewußtlos. Der Arzt unterbrach sofort die Injektion und bemerkte nun bei der Untersuchung des Patienten deutlichen Benzingeruch in der Ausatmungsluft. Er nahm an, der Patient habe Benzin getrunken und dachte dabei an die sehr therapieresistente Gelbsucht und in diesem Zusammenhang an Erfahrungen mit Selbstbeschädigungen bei der Wehrmacht. Es wurde sofort eine Magenspülung mit Tierkohle durchgeführt; der Mageninhalt „roch auch nach Benzin“. Anschließend wurde beim Auseinandernehmen der verwendeten Spritze deutlicher Benzingeruch an den restlichen 5 cm³ der Injektionsflüssigkeit und nun auch nach Entfernung des Gummistopfens an der Restflüssigkeit im Fläschchen festgestellt.

¹ Sig Vergift.fälle 14, 344 (1953).

Dem Patienten wurden sodann Euphyllin, Transpulmin, Cardiazol verabreicht, worauf er sich rasch erholte und ansprechbar wurde; es bestand Kurzatmigkeit, Lufthunger, keine Bewußtseinstrybung, Puls kräftig (72), Verabreichung von Strophosit, Solvochin, Oxymix. Zustand unverändert gut. 6 Std nach der Injektion Cyanose, Pulsbeschleunigung, Schweißausbruch. Mit Oxymix vorübergehende Besserung. Nach weiteren 2 Std Auftreten von starkem Trachealraseln, 20 min später Exitus.

Die Obduktion am 2. 11. 49 ergab auszugsweise folgenden Befund (LG. 248/49, Obduktion: Prof. Dr. SCHWARZACHER):

171 cm große, 56 kg schwere, männliche Leiche, mager. Haut im allgemeinen deutlich gelblich verfärbt, ebenso die Augenbindehäute beiderseits und die weichen Schädeldecken. Dura zeigt einen gelblichen Stich, Gehirn ohne auffallenden Geruch, nicht auffallend geschwollen. In der Luftröhre nach unten zunehmend und in den Hauptbronchien reichlich schaumiger, etwas blutig gefärbter, deutlich nach Benzin riechender Schleim. In der freien Brusthöhle beiderseits einige Kubikzentimeter rötlicher, klarer Flüssigkeit. Unter dem Rippenfell vereinzelt punktförmige Blutungen. Flächenhafte Verwachsung der Hinterfläche der rechten Lunge mit der Brustwand. Unter dem Lungenfell, besonders links, mehrfache streifige Blutaustritte. Luftgehalt beider Lungen vermindert, Gewebe außerordentlich stark durchfeuchtet, sehr blutreich. In den Luftwegen überall reichlich schaumiger, blutiger Schleim. An der Schnittfläche deutlicher Benzingeruch wahrnehmbar. Herz entsprechend gefürt und gelagert, schlaff. In beiden Kammern flüssiges Blut, linke Kammer leicht erweitert; vereinzelt streifenförmige, subendokardiale Blutungen in der Scheidewand der linken Kammer. Milz etwas größer, weich, blaßgraurot, Leber kleiner, unter der Kapsel an der Vorderfläche des rechten Lappens mäßig reichlich punktförmige Blutungen, Läppchen graugelb, Zentren dunkelrot, erweitert. Lipoid der Nebenniere streifig ausgeschwemmt, vereinzelt Blutaustritte unter der Schleimhaut des Nierenbeckens. Magen-Darmtrakt o. B.

Die chemische Untersuchung der Flüssigkeit in dem Fläschchen ergab Schwerbenzin; dieses wurde auch in Lunge, Leber, Milz und Gehirn nachgewiesen.

Das eingeleitete Gerichtsverfahren wurde letzten Endes eingestellt, da weder dem Arzt noch der Schwester ein strafrechtliches Verschulden beigemessen werden konnte und sich die Person, die das mit Schwerbenzin gefüllte, aber mit „Traubenzucker, 25%ig“ beschriftete Fläschchen in den Medikamentenschrank gestellt hatte, nicht eruieren ließ.

Zusammenfassung.

Einem 50jährigen, an Hepatitis serosa erkrankten Mann wurden statt Traubenzuckerlösung etwa 15 cm³ Schwerbenzin intravenös injiziert. Todeseintritt 8 Std später an akutem Kreislaufversagen mit hämorrhagischem Lungenoedem.

Dr. N. WÖLKART, Wien IX/71, Sensengasse 2.

Aus dem Gewerbehygienisch-Pharmakologischen Institut
der Badischen Anilin- und Sodaefabrik.

Gewerbliche Vergiftungen durch Gase, Dämpfe und Staubarten *.

Von
H. OETTEL.

(Eingegangen am 10. Januar 1954.)

Vor fast genau 25 Jahren, Ende September 1928, sprach FLURY (1) auf dem Deutschen Pharmakologenkongreß in Hamburg über das Thema „Moderne gewerbliche Vergiftungen in pharmakologisch-toxikologischer Hinsicht“. Zu Beginn seines Vortrages sagte FLURY:

„Gewerbliche Vergiftungen sind, wie alle Erfahrungen lehren, in dauernder Zunahme begriffen. Dies hängt damit zusammen, daß die Erzeugung, Verarbeitung und Verwendung chemischer Produkte in allen Verzweigungen der Wirtschaft von Tag zu Tag ansteigen. Daraus ergibt sich auch die wachsende Bedeutung des Problems für die Allgemeinheit und ganz besonders für die Fachwelt.“

Und später (2):

„Die Einatmung von Gasen, Dämpfen und Staub ist heute die ganz überwiegende Ursache der modernen gewerblichen Vergiftungen. Immer deutlicher zeigt sich nach allen Erfahrung n., daß die hier in Frage kommenden Gefahren täglich ansteigen. Dabei ist nicht zu vergessen, daß sich diese durchaus nicht nur auf den Fabrikarbeiter oder den Handarbeiter im Kleingewerbe beschränken, auch die geistigen Arbeiter, die Techniker, die Naturwissenschaftler, die Ärzte, sind, wie schon das Beispiel des Quecksilbers zeigt, miteinbezogen.“

FLURY stand damals unter dem Eindruck der Veröffentlichungen STOCKS über die Gefährlichkeit kleinsten Quecksilbermengen. Man wußte aber noch nichts von cancerogenen Produkten, von Schädlingsbekämpfungsmitteln außer Arsen und Cyan. Unter den Lösungsmitteln hatten praktisch nur Benzol und Tetrachlorkohlenstoff Bedeutung. Ganz unbekannt waren Kunststoffe, ihre Weichmacher und Zwischenprodukte usw.

Heute weiß auch der *Laie*, daß die chemische Industrie eine Menge neuer, früher unbekannter Stoffe produziert, deren biologische Wirkung von den verschiedensten Seiten als gefährlich hingestellt wird; auch der Laie hat aus seiner Literatur etwas erfahren über die heimtückische, schleichende Wirkung *gewerblicher Gifte* wie Phosphor, Arsen, Quecksilber oder Blei, und er erfährt hin und wieder aus der Presse, daß der schädliche Einfluß neuer, geheimnisvoller Industrieprodukte sich bereits über die *Mauern der Produktionstätten* hinaus erstreckt.

I. Vergiftungen durch Gase und Nebel außerhalb der Industrie.

Man erinnert sich an die „*Phosgentatastrophe*“ in Hamburg (1928), bei der durch einen undichten Phosgentank 10 Menschen ums Leben

* Nach einem Vortrag anlässlich des Kongresses für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Bad Homburg, 29. Oktober 1953.

kamen, 300 mehr oder weniger schwer erkrankten (HEGLER). Kurz danach forderte die sog. „Nebelkatastrophe“ im Maastal 63 Tote und mehrere Tausend Erkrankte, und es konnte noch nicht einmal nachgewiesen werden, welches Produkt unter den Abgasen verschiedener kleiner Fabriken für die Schädigungen verantwortlich war (SO_2 , Fluor ?) [STORM v. LEUVEN, FLURY (3)]. In den Zeitungen erschienen Berichte über das „Dinora-Disaster“ (Oktober 1948), bei dem durch die Abgase einiger Fabriken innerhalb von 36 Std von 14000 betroffenen Menschen 500 schwer erkrankten und 19 getötet wurden (BAADER).

In allen Tageszeitungen konnte man lesen, daß während der sog. „Nebelkatastrophe“ in London vom 5.—9. Dezember 1952 die Todesfälle plötzlich gewaltig anstiegen (Tabelle 1, Spalte 1).

Tabelle 1. London-„Nebel“ vom 5.—9. Dezember 1952.

Absolute Zahlen		Wöchentliche Todesfälle. Je Million Bevölkerung im Vergleich zu anderen Katastrophen			
Datum	Tote	13. Dezember 1952 ¹	20. Dezember 1873 ¹	4. August 1866 ¹	9. November 1918 ¹
16.—22. 11. 52	753	Nebel	Nebel	Cholera	Grippe
—29. 11.	853	745	713	876	1085
— 6. 12.	945				
7.—13. 12.	2484	300	470	450	300
—20. 12.	1523				
—27. 12.	1029				
— 3. 1. 53	1372	445	243	426	785

¹ Das Datum bezeichnet jeweils den letzten Tag der betreffenden Woche.

Wie die Aufstellung zeigt, forderte diese Katastrophe mehr Todesopfer als die große Choleraepidemie im Jahre 1866; sie wurde nur noch übertroffen durch die Grippe-epidemie im November 1918 (Lancet, Editorial).

Daß es sich bei dem sog. „Londoner Nebel“ um etwas ganz anderes handelt als um einen angenehmen Herbstnebel, zeigt schon die Tatsache, daß man für solche gefährliche Verunreinigungen der Luft durch Abgase und Staub den Fachausdruck „Air Pollution“ geschaffen hat.

Die tägliche Luftanalyse während der „Nebelkatastrophe“ in London zeigt den direkten Zusammenhang zwischen „Air Pollution“ und

Tabelle 2.
„Air Pollution“ in London, Dezember 1952.

Datum	Gehalt an	
	Staub mg/m ³	SO_2 cm ³ /m ³
3. 12. 52	0,61	0,220
4. 12. 52	0,49	0,144
5. 12. 52	2,64	0,751
6. 12. 52	3,45	0,855
7. 12. 52	4,46	1,339
8. 12. 52		
9. 12. 52	1,22	0,472
10. 12. 52	0,32	0,224
11. 12. 52		

Todesfällen: Mit dem Anstieg von Staub und schädlichen Gasen (auf das 10fache) stiegen auch die Todesfälle! (Tabelle 2).

Da es die Aufgabe der Gewerbehygiene ist, Mittel und Wege zu finden, um die „steigende Gefährdung“ der Beschäftigten oder auch der Allgemeinheit durch schädliche Gase, Dämpfe und Staube zu verhüten, so scheint es angebracht, zunächst eine objektive Antwort auf die Fragen zu suchen: Wie stark ist die *Gefährdung* durch solche Stoffe *angestiegen*, nachdem bereits vor 25 Jahren FLURY vom ständigen Anstieg der Gefahren sprach? Wie häufig sind eigentlich *Schädigungen* durch „giftige“ Gase, Dämpfe und Staube in der Industrie?

II. Häufigkeit chemischer Schädigungen (= Vergiftungen) in der chemischen Industrie.

Meine Anfrage bei der *Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie* in Heidelberg nach dem Verhältnis von chemischen Schädigungen zu Unfällen aus physikalischen oder anderen Ursachen konnte allerdings nicht direkt beantwortet werden. Aus den Tabellen und Aufstellungen, die mir von dort in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurden, habe ich aber doch einige ganz eindrucksvolle Zahlen errechnen können.

Schädigungen durch die „klassischen“ gewerblichen *Gifte* wurden mit dem Jahr 1925 als „Berufskrankheiten“ meldepflichtig; sie werden — gleichsam als akute oder chronische Unfälle — entschädigt. Im Laufe der Zeit sind allerdings mit den neuen „Verordnungen zur Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten“ (BAUER) auch noch Schädigungen durch Staub und einige weitere Schädigungsursachen hinzugekommen, so daß jetzt nicht mehr alle Berufskrankheiten als „chemische Schädigungen“ deklariert werden können (Tabelle 3).

Tabelle 3. *Anzahl der Berufskrankheiten nach Schädigungsursachen
unter den verschiedenen Verordnungen.*

Ver- ord- nung- Nr.	Jahr	Anzahl nach Schädigungsursachen				Gesamtlisten- nummern
		Chemisch (+ Strahlen + Krebs)	Staub	Allergene Infekte (Haut)	Physikalisch und Infektionen	
1	1925	9	—	—	2	11
2	1929	11	2	3	6	22
3	1936	17	2	1	6	26
4	1943	(18)	(3)	—	—	—
5	1952	22	4	1	13	40

Die absolute Zahl von Berufskrankheiten und Unfällen der Jahre 1949—1951 in den gewerblichen Berufsgenossenschaften ohne chemische Industrie und innerhalb der chemischen Industrie ist in der Tabelle 4 gegenübergestellt.

Tabelle 4. Unfallmeldungen (in 1000) in den gewerblichen Berufsgenossenschaften.

	1949	1950	1951
A. Ohne chemische Industrie.			
Versicherte	9570,3	10627	11457
Unfälle	818,9	946,8	1118
Davon Berufskrankheiten	34,7	34,1	31,2
Berufskrankheiten	4,2%	3,6% aller „Unfälle“	2,8%
B. Chemische Industrie.			
Versicherte	374,6	388,4	426,3
Unfälle	31,8	36,8	42,7
Davon Berufskrankheiten	0,641	1,002	1,095
Berufskrankheiten	2,0%	2,7%	2,6%
„Vergiftungen“	1,1%	1,5%	1,3%
	aller „Unfälle“		

Diese Zahlen zeigen deutlich:

1. *Berufskrankheiten* sind in den Berufsgenossenschaften *ohne chemische Industrie* sogar häufiger (4,2—2,8%) als innerhalb der chemischen Industrie (2,0—2,6%).

2. Nur ein Teil der Berufskrankheiten in der chemischen Industrie sind chemisch verursacht, also eigentliche *Vergiftungen* (nämlich 1,1 bis 1,3%).

Das Verhältnis der Vergiftungen zu den übrigen Berufskrankheiten zeigt die Tabelle 5.

Tabelle 5. Berufskrankheiten in der chemischen Industrie.
Jahresdurchschnitt 1949—1952.

Gesamtmeldungen	964	(92) ¹
Aufgliederung nach Ursachen:		
Physikalisch und Infektionen	60	(5)
Chemische Schäden	904	(87)
Davon waren:		
Staubschäden	56	(21)
Hautschäden (Ezeme und Infektionen)	360	(9)
Vergiftungen (einschl. Krebs und Strahlen)	488	(57)
Davon waren:		
CO-Vergiftungen	101	(6)

¹ Zahlen in Klammern = entschädigte Berufskrankheiten.

In den Jahren 1949—1952 wurden also durchschnittlich 964 Berufskrankheiten gemeldet, davon waren 60 physikalisch oder durch Infektionen verursacht. Unter den restlichen 904 „chemischen Schädigungen“ waren 56 Staubkrankheiten und 360 Hautschädigungen; letztere können

auch durch Infektionen verursacht sein, sind also nicht alle als „Vergiftungen“ zu bezeichnen. *Eigentliche Vergiftungen* (einschließlich der Schädigungen durch Strahlen und krebserzeugende Stoffe) traten also jährlich nur bei etwa 488 Personen auf, sie betragen somit nur etwa 50% der Berufskrankheiten; und davon waren noch fast 25% Kohlenoxydvergiftungen, die, wie die geringe Entschädigungszahl von 6 zeigt, außerordentlich leicht waren.

Da diese Tabelle nichts aussagt über den etwaigen Anstieg oder Abfall der Berufskrankheiten in den letzten 4 Jahren, werden auch noch die Einzelwerte der Jahre 1949—1952 angeführt (Tabelle 6).

Tabelle 6. *Berufskrankheiten in der chemischen Industrie.
Meldungen und (Entschädigungen).*

	1949	1950	1951	1952
Gesamt	641 (78)	1002 (85)	1095 (90)	1117 (114)
Infektionen, physikalisch . . .	25 (4)	22 (6)	42 (5)	152 (3)
Chemische Schäden	616 (74)	980 (79)	1053 (85)	965 (111)
Staublungenerkrankungen . .	42 (32)	45 (14)	60 (12)	75 (25)
Ekzeme usw.	228 (10)	379 (9)	413 (9)	418 (10)
Vergiftungen (einschl. Krebs) .	346 (32)	556 (56)	580 (64)	472 (76)
Davon CO-Vergiftungen . . .	89 (8)	80 (7)	126 (4)	110 (5)

Selbstverständlich ist die absolute Häufigkeit von Berufskrankheiten und Vergiftungen von der Zahl der Beschäftigten abhängig. Für das Jahr 1951, das die Höchstzahl an Vergiftungen aufwies, wurden daher auch noch die Verhältniszahlen errechnet (Tabelle 7).

Tabelle 7. *Unfälle, Berufskrankheiten und Vergiftungen (auf je 10 000 Versicherte) im Jahre 1951.*

Meldungen	Entschädigungen
A. Sämtliche Berufsgenossenschaften.	
876 Unfälle	(41)
27 Berufskrankheiten	(7,2)
B. Chemische Industrie.	
869 Unfälle	(36)
28 Berufskrankheiten	(2,1)
Davon aber nur 12 „Vergiftungen“	(1,5)

erst bei 3 von 20 000 Versicherten führte die Vergiftung zu einer so starken Beeinträchtigung der Gesundheit, daß sie entschädigt werden mußte.

Die Entschädigung gibt zwar kein ganz richtiges Bild von der Schwere der Vergiftung, weil nach dem Gesetz Entschädigung nur für eine Krankheit bezahlt wird, die länger als 13 Wochen dauert. Interessant ist immerhin die Tatsache, daß in den nichtchemischen Berufsgenossenschaften von 27 Berufskrankheiten 7,2, also etwa 25% entschädigt wurden — ein

Ausdruck dafür, daß in vielen nichtchemischen Berufsgenossenschaften die *Silikose* den Großteil der Berufskrankheiten darstellt und daß diese Staubkrankheit fast immer zu Dauerschädigungen führt. In der chemischen Industrie sind Staublungenerkrankungen nicht so häufig.

Ein Blick auf die *Ursachen der Berufskrankheiten der chemischen Industrie* in den letzten 4 Jahren — also in den Jahren 1949—1952 — zeigt, daß die (gemeldeten) Hauterkrankungen an der Spitze stehen (Tab. 8).

Tabelle 8. *Chemische Berufskrankheiten in der chemischen Industrie.*
Gesamtfälle von 1949—1952.

	Ursache	Meldungen	Entschädigt
1.	Allergene, Infekte (= Haut)	1438	38
2.	Kohlenoxyd	405	24
3.	Blei und Verbindungen	325	28
4.	SiO ₂ , Al, Asbest (= Staublunge!)	224	84
5.	Schwefelkohlenstoff	200	32
6.	Nitro-, Aminobenzol usw.	179	12
7.	Benzol und Homologe	175	8
8.	Teer usw. (Haut!)	151	13
9.	Halogen-Kohlenwasserstoffe	125	9
10.	Schwefelwasserstoff	104	20
11.	Quecksilber und Verbindungen	85	4
12.	Phosphor (und Verbindungen!)	62	4
13.	Amino-Krebs	59	37
14.	Arsen und Verbindungen	44	3
15.	Chrom	20	16

Die altbekannten Gewerbegifte *Blei*, *Quecksilber*, *Phosphor* und *Arsen* sind zwar noch vertreten, aber deutlich *zurückgedrängt*. Dies zeigt besonders ein Vergleich mit einer Aufstellung von LEDERER im Handbuch von KOELSCH (1) für die Jahre 1926—1931 (also für 6 Jahre).

Tabelle 9. *Chemische Berufskrankheiten in der chemischen Industrie.*
Gesamtfälle von 1926—1931.

	Ursache	Meldungen	Entschädigt
1.	Blei und Verbindungen	2089	185
2.	Benzol und Homologe, aromatische Nitro- und Amidoverbindungen	408	48
3.	Arsen und Verbindungen	300	30
4.	Schwefelkohlenstoff	289	25
5.	Schwefelwasserstoff	216	8
6.	Kohlenoxyd	92	7
7.	Chronische Hauterkrankungen durch Ruß usw.	89	18
8.	Quecksilber und Verbindungen	64	9
9.	Phosphor	9	2
10.	Verbindungen des Mangans	3	3

Bei solchen Gegenüberstellungen muß allerdings berücksichtigt werden, was eigentlich in der betreffenden Zeit als Berufskrankheit

meldepflichtig war. Wenn heute z. B. unter „Phosphor“ mehr Schädigungen erscheinen als in den Jahren 1926—1931, so liegt das einfach daran, daß bis zum Jahre 1936 nur Schädigungen durch *gelben Phosphor*, inzwischen in dieser Gruppe aber auch Vergiftungen durch *organische Phosphorverbindungen* wie Triorthokresylphosphat oder Parathion erfaßt werden, die mit elementarem Phosphor gar nichts mehr zu tun haben.

Dabei erhebt sich sofort die Frage: Werden mit den *Berufskrankheiten alle chemischen Schädigungen* erfaßt oder nur die, die zufällig meldepflichtig sind? Vielleicht ist die Schädigung durch neue chemische Stoffe doch wesentlich größer als es nach den bisherigen Zahlen erscheint?

Nicht meldepflichtige Schädigungen sind freilich schwierig zu erfassen; immerhin werden sie als „*Unfälle*“ gebucht und erscheinen in den sog. „*Giftlisten*“, die von der chemischen Berufsgenossenschaft seit einigen Jahren geführt werden. So meldet die Giftliste für 1951 2014 Unfälle durch Gifte, das sind 4,7% aller Unfälle. In dieser Zahl scheint ein Teil von den 1053 chemischen Berufskrankheiten der chemischen Industrie (s. Tabelle 6, Spalte 4) eingeschlossen zu sein, was in den Listen der Berufsgenossenschaft nicht ganz scharf getrennt wird.

Tabelle 10. „*Giftliste*“ der chemischen Berufsgenossenschaft 1951.

Unfälle durch „Gifte“	2014
Davon durch	
ätzende Flüssigkeiten	1201 = 60%
ätzende feste Stoffe	229 = 11%
Ätzgase	301 = 15%
davon Cl ₂ = 101	
NH ₃ , NO ₂ , (CH ₃) ₂ SO ₄ u. CN = 85	
„giftige Stoffe“	263 = 13%
Also	
86% der „ <i>Giftunfälle</i> “ sind Verätzungen	
Und zwar	
43% = Augenverätzungen (879 von 2014 Unfällen!)	

Eine Analyse dieser chemischen Unfälle zeigt Tabelle 10. Danach waren 86% aller „*Giftunfälle*“ in Wirklichkeit *Verätzungen durch Flüssigkeiten, ätzende feste Stoffe oder Ätzgase*; und unter den „Ätzgasen“ nehmen die altbekannten Stoffe Chlor, Ammoniak, Nitrosegase und Dimethylsulfat den größten Platz ein. *Eigentliche Vergiftungen* waren nur 13% aller „*Giftunfälle*“. Die Mehrzahl der sog. *Giftunfälle* waren also offenbar durch *fahrlässigen Umgang* mit bekannten ätzenden Stoffen, Laugen, Säuren usw. bedingt, was auch daraus hervorgeht, daß 43% der Verätzungen die Augen betreffen (879 von insgesamt 2014 Unfällen!).

Vergleichen wir die *jetzige Häufigkeit* aller chemischen Schädigungen (also „*Verätzungen und Vergiftungen*“) in der chemischen Industrie

mit deren Häufigkeit in *früheren Jahren*, so finden wir eine erstaunliche Übereinstimmung. Die Zahlen für die Jahre 1908—1910 und 1924—1926, die einer Aufstellung von LEDERER im Handbuch von KOELSCH (2) entnommen wurden, zeigen ganz eindeutig: Im Gegensatz zu den Prophezeiungen FLURYS, und trotz des gewaltigen Anstiegs in der Erzeugung, Verarbeitung und Verwendung neuer chemischer Produkte sind — jedenfalls in der *chemischen Industrie* — die gewerblichen Vergiftungen nicht angestiegen; sie betragen immer

Tabelle 11. *Chemische Schädigungen, einschließlich „Vergiftungen“ in der chemischen Industrie.*

	Auf 10000 Beschäftigte kamen		
	1908—1910	1924—1926	1949—1951
„Vergiftungen“	7,3 (1,7) ¹	10 (1)	12 (1,5)
Ätzungen	42 (4,3)	37 (2,3)	40 (?)
Sonstige Unfälle. . . .	567 (83)	594 (52)	869 (36)

¹ Zahlen in Klammern = Entschädigungen.

noch einen verschwindend kleinen Teil der im übrigen stark angestiegenen sonstigen Unfälle! Auf 10000 Beschäftigte kommen noch heute wie vor 50 Jahren etwa 40 Verätzungs- und 10 Vergiftungsmeldungen!

III. Die Bedeutung der experimentellen Gewerbetoxikologie.

Die Seltenheit gewerblicher Vergiftungen in der chemischen Industrie ist wohl vor allem dadurch zu erklären, daß man dort die Gefahren der Stoffe kennt und sich daher entsprechend schützt. Denn in der chemischen Industrie, die durch die „alten“ gewerblichen Vergiftungen mit Blei, Arsen, Phosphor gewarnt war, werden seit Jahrzehnten alle praktisch wichtigen Produkte und Zwischenprodukte in speziellen *gewerbetoxikologischen Instituten* auf ihre etwaigen schädlichen biologischen Wirkungen geprüft.

Zur Toxicitätsprüfung eines neuen chemischen Produktes stellt der Gewerbetoxikologe um in eingehenden Tierversuchen die akute, subakute oder chronische Toxicität bei der lokalen oder allgemeinen Einwirkung fest. Einige Versuche an Mäusen und Ratten genügen hier keineswegs, sie müssen unbedingt ergänzt werden durch akute und chronische Versuche an höheren Tieren, besonders an Katzen und Hunden.

Es muß aber gewarnt werden, die Befunde des Gewerbetoxikologen falsch auszudeuten: Die Toxicität einer Substanz im Tierversuch wird zwar meist als sog. „mittlere letale Dosis“ (LD 50) in Milligramm oder Gramm je Kilogramm Tier angegeben. Diese Zahl darf aber nicht einfach auf 70 kg Mensch umgerechnet werden! Solche Umrechnungen werden allerdings leider immer wieder durchgeführt, wie eine Tabelle

der „Chemical and Engineering News“ 1953 mit der angeführten Legende eindrucksvoll zeigt (Tabelle 12).

Tabelle 12. *Toxicologists are currently trying to standardize translation of toxicology data into more understandable terms. These categories have been proposed below.*

	Dosage Range of LD 50 per kg	Probable Lethal Dose for 70 kg Man
Dangerously toxic	Less than 1 mg	A taste
Seriously toxic	Less than 50 mg	A teaspoonful
Highly toxic	50 to 500 mg	An ounce
Moderately toxic	0,5 to 5 grams	A pint
Slightly toxic	5 to 15 grams	A quart
Extremely low acute toxicity	More than 15 grams	More than a quart

(1 Unze = 28 cm³, 1 pint = ca. 470 cm³, 1 quart = ca. 947 cm³).

Eine solche Umrechnung hat vor etwa 15 Jahren den Tod von fast 100 Menschen verursacht: Auf Grund der sehr geringen peroralen Toxicität von *Diäthylenglykol* für Ratten, die in den Bereich von > 15 g/kg der obigen Tabelle fallen würde, hatte man dieses, an sich ausgezeichnete Lösungsmittel für eine Sulfonamidmixtur gewählt. Für den Menschen waren 20—100 cm³ (absolut!) tödlich (GEILING und CANNON). Die Gefährlichkeit dieser Tabelle braucht durch keine weiteren Beispiele erhärtet zu werden, da sie jedem Einsichtigen oder Erfahrenen klar ist.

Außerdem interessiert den Gewerbetoxikologen meist die perorale Toxicität einer Substanz weniger, der praktisch *wichtigere Zufuhrweg* ist der *Atmungsweg*; daneben spielt eine gewisse Rolle die Resorption durch die äußere Haut.

Dabei ist die Bestimmung der „mittleren letalen Dosis“, nicht wichtig: Es kommt nicht darauf an, welche Menge oder Konzentration eines Giftes Tiere oder Menschen innerhalb kurzer Zeit umbringt, sondern den Gewerbehygieniker interessiert vor allem, welche Menge, welche Konzentration eines Industrieproduktes sicher *unschädlich* ist.

Bei der Frage einer *schädlichen Wirkung* von inhalierbaren Stoffen muß kurz auf das sog. „c.t.-Produkt“ eingegangen werden, das neuerdings sogar herangezogen wird zur Klärung des sehr dunklen Mechanismus bei der Bildung von spezifischen Geschwülsten in der Rattenleber nach der Zufuhr bestimmter Aminoazotoluolderivate.

Das „c.t.-Produkt“ gibt an, daß zwischen der schädigenden Konzentration eines Gases oder Dampfes und der Zeit seiner Einwirkung eine gewisse Beziehung besteht, und daß bei ganz kurzer Einwirkungsduer bei einigen Gasen das *Produkt aus Konzentration und Zeit* konstant ist. Diese Konstanz gilt aber nur für ganz kurze Einwirkungszeiten; bei Phosgen z. B. nur innerhalb 1 Std, bei Blausäure für wenige Minuten.

Die Tabelle 13 zeigt z. B. die Wandlung des „c.t.-Produktes“ nach der Einatmung von Selenwasserstoff für 30 min bis 8 Std (DUDLEY und MILLER): Das „c.t.-Produkt“ wird zunächst größer, d. h. es kommt ein „Entgiftungsfaktor“ hinzu, der aber nicht konstant ist, da er sich selbst mit der Dauer der Einwirkung — bei verschiedenen Giften in ganz verschiedener Weise — ändert.

Es ist also vollkommen ausgeschlossen, etwa auf Grund des „c.t.-Produktes“ aus wenigen akuten oder subakuten Inhalationsversuchen auszusagen, welche Konzentration über Stunden oder Tage vertragen wird. Denn ein Stoff kann bei der chemischen Einwirkung gerade relativ giftiger werden oder sogar qualitativ ganz andere Wirkungen haben, die akut, selbst bei tödlichen Dosen, niemals beobachtet werden. Es braucht nur an Benzol- oder Quecksilberdämpfe erinnert zu werden.

FLURY (4) zeigte in einer Tabelle die Wirksamkeit von Gasen und Dämpfen bei 5 min bis 1 Std langer Einwirkung:

Tabelle 14. *Wirksamkeit von Gasen und Dämpfen.*
Kubikzentimeter Gas im Kubikmeter Luft.

Stoff	Tödlich 5—10 min lang eingeatmet	Gefährlich toxisch 1/2—1 Std lang eingeatmet	Erträglich 1/2—1 Std lang eingeatmet	MAK- Werte 1952 täglich 8 Std
Phosgen	50	25	1	1
Chlor	500	50	5	1
Arsenwasserstoff	300	60	20	0,05
Blausäure	200	100	50	10
Nitrose Gase	500	100	50	25
Schwefelwasserstoff	800	400	200	20
Phosphorwasserstoff	1000	400	100	0,05
Schwefelkohlenstoff	2000	1000	500	20
Schwefeldioxyd	3000	400	100	10
Chlorwasserstoff	3000	1000	100	5
Ammoniak	5000	2500	250	100
Kohlenoxyd	5000	2000	1000	100
Benzol	20000	7500	3000	35
Chloroform	25000	15000	5000	100
Benzin, Gasolin	30000	20000	15000	500
Tetrachlorkohlenstoff	50000	25000	10000	50
Kohlendioxyd	90000	50000	30000	5000
Acetylen	500000	250000	100000	—
Athylen in O ₂	950000	800000	500000	—

Die gefährliche Konzentration der einzelnen Gase ändert sich also keineswegs in gleicher Weise prozentual zur verlängerten Einwirkung, obgleich diese sich nur auf 1 Std erstreckt. FLURY sagt ausdrücklich: „Die Angaben in dieser Tabelle liefern nur Anhaltspunkte für einen Vergleich der akut schädlichen Konzentration. Sie sind also nicht maßgeblich für die allgemeine Giftigkeit, insbesondere bei chronischer Zufuhr.“ Leider wird aber auch heute noch diese Tabelle häufig so ausgedeutet, als sage sie etwas aus über die *chronische Einwirkung* schädlicher Gase und Dämpfe. Die Diskrepanz zwischen der *einstündigen* und der 8 Std langen, täglichen Einwirkung wird recht deutlich, wenn man die Zahlen mit den jetzt anerkannten *Höchstkonzentrationen* für die *chronische Einwirkung* vergleicht (MAK-Werte 1952, letzte Spalte). Die gewerbetoxikologisch gefährlichen Stoffe wie Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Schwefelwasserstoff und erst recht Phosphorwasserstoff und Arsenwasserstoff fallen vollkommen heraus!

Für den Gewerbetoxikologen ist aber die Kenntnis der *unschädlichen* Konzentrationen bei wiederholter stundenlanger Einwirkung mindestens ebenso wichtig, wie die akute Toxizität. FLURY (5) hat im Jahre 1938 auch solche „Grenzwerte der Gefahrlosigkeit“ von 27 Lösungsmittel-dämpfen angegeben, die er ausdrücklich als „höchstzulässige Konzentration in der Luft von Arbeitsräumen“ bezeichnet.

Tabelle 15. *Höchstkonzentrationen von Lösungsmitteldämpfen in Arbeitsräumen nach FLURY (1928).*

mg/l	
2	Alkohol* 1,7, <u>Dichloräthan</u> 0,4
1	Aceton 2,6, Benzin 2,0, Tri-(Tetra)-chloräthylen 1,4—1,7, Dichlormethan 1,7, <u>Trichloräthan</u> 0,27
0,5	Äther 1,7, Äthylacetat 1,4, Dichloräthylen 0,8, <u>Methanol</u> 0,26, <u>Methylchlorid</u> 0,2
0,3	Butanol* 0,3
0,25	Methyl- bis Amylacetat 0,6—1,1
0,2	Chloroform 0,5, <u>Tetrachlorkohlenstoff</u> 0,16, Toluol 0,75, Xylool 0,87
0,1	Benzol* 0,11
0,01	Schwefelkohlenstoff 0,06, Tetrachloräthan 0,03

Vergleich.

0,001 | Phosgen 0,004

* Zahlen nach den Produkten = MAK-Werte 1953.

Im Gegensatz zur Tabelle 14 ist hier die Konzentration der Dämpfe in Milligramm je Liter ausgedrückt. FLURY gibt aber nicht an, wie er

zu diesen Konzentrationen gekommen ist. Auch ELKINS sagt in seiner „Industrial Toxicology“ 1950: „Die Quelle dieser Werte FLURY ist ein Geheimnis.“

Wir haben bei den einzelnen Lösungsmitteln jeweils nach der Stoffbezeichnung die Konzentration in Milligramm je Liter angeführt, die 1953 als „höchstzulässige Konzentration in Arbeitsräumen“ gilt: Wie man sieht, waren die meisten Werte FLURY zu niedrig, nur bei den 5 unterstrichenen Lösungsmitteln werden jetzt niedrigere Konzentrationen angegeben, bei den 3 angekreuzten Lösungsmitteln Alkohol, Butanol und Benzin entsprechen die FLURYSchen Werte den heutigen praktischen Erfahrungen über die Verträglichkeit bei chronischer Einwirkung.

Denn die Bestimmung der „unschädlichen Konzentration“ von Gasen, Dämpfen, Nebeln und Stauben für Arbeiterräume ist nach Tierversuchen nur approximativ möglich. Man kann mit ELKINS (2) nur vermuten, daß z. B. ein Gas, das vom Hund oder von der Katze durch Wochen und Monate in stundenlangen Inhalationen von 0,1 Vol.-% ohne Schädigung vertragen wird, beim Menschen in Konzentrationen von 0,02 Vol.-% unschädlich ist (Faktor 5).

Für die Beurteilung der wirklichen Gefahr verdächtiger Produkte ist viel wichtiger als jeder Tierversuch die ständige Beobachtung und Überwachung des unter der Einwirkung des Produktes Beschäftigten an seinem Arbeitsplatz durch kritische Werksärzte oder Betriebsleiter.

Leider hat man sich um die — nur mit Hilfe von eingehenden Beobachtungen mögliche — Festlegung der so wichtigen „erlaubten Höchstkonzentrationen für den Arbeitsplatz“ in Deutschland seit FLURY wenig gekümmert. 1928 sagte FLURY (6):

„Es besteht die Gefahr, daß das Ausland, vor allem Amerika, das mehr und mehr die Führung in der Toxikologie zu übernehmen scheint, uns überflügelt. Es ist dringend zu wünschen, daß sich die deutschen Pharmakologen mehr als bisher mit toxikologischen Fragen, und zwar im Hinblick auf die deutsche Wirtschaft auch mit den aktuellen Problemen der Gegenwart befassen. Trotz des Überschusses an jungen Kräften in unserem Fache fehlt es bereits an toxikologischem Nachwuchs.“

Hier hat FLURY recht behalten. Zwischen wurde von amerikanischen Gewerbetoxikologen auf diesem Gebiet recht wichtige Arbeit geleistet, und es erscheint zweckmäßig, zunächst die dort erzielten Ergebnisse zu übernehmen, damit die widersprüchsvollen Angaben in verschiedenen deutschen Veröffentlichungen über sog. „hygienische Grenzdosen“, „toxische Grenzkonzentrationen“ u. ä. endgültig beseitigt werden.

IV. Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK).

Die erste amerikanische Aufstellung von erlaubten Höchstkonzentrationen für den Arbeitsplatz wurde 1939 von der American Standard Association (ASA)¹ für 10 Gase, Dämpfe und Staube gegeben. Besondere Verdienste um die Festlegung von Höchstkonzentrationswerten erwarb sich W. A. COOK (1 und 2), der 1945 für

¹ ELKINS, S. 221.

154 Stoffe genaue Konzentrationen angab¹. Weitere ausführliche Listen bringen JACOBS (1949) und ELKINS (3) (1950).

Die wichtigste Zusammenstellung ist die der *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, 1947 erstmals herausgegeben, mit Tabellen über 112 Gase und Dämpfe, 27 Staub-, Rauch- und Nebel- sowie 13 Mineralstaubarten. Diese Zusammenstellung wird jährlich kontrolliert und ergänzt; sie wird nicht nur auf Grund von Tierversuchen aufgestellt, sondern sie paßt sich jeweils den Erkenntnissen, Erfahrungen und Beobachtungen der Praxis an. Es wird also gar nicht behauptet, daß die Werte endgültig sind. Daher ist es auch dringend erforderlich, daß sich die deutschen Gewerbetoxikologen und Gewerbeärzte an der Vervollkommnung dieser Tabelle durch jährliche Kontrollen und Ergänzungen beteiligen.

Die erlaubte Höchtkonzentration für den Arbeitsplatz bei 8stündiger täglicher Arbeit wird in England und Amerika als „Maximum Allowable Concentration“, abgekürzt „MAC“, bezeichnet. In Deutschland sollte dafür der Ausdruck „Maximale Arbeitsplatzkonzentration“ (MAK) benutzt werden. Bei Gasen und Dämpfen wird der Wert angegeben in ppm, d. h. parts pro million, oder übersetzt: cm³ (Gas oder Dampf) je m³ Luft (1000 ppm = 0,1 %!).

Die Liste der amerikanischen MAK-Werte umfaßt den gewaltigen Bereich von 5000—0,05 cm³/m³. Allerdings sind in der offiziellen MAK-Liste der American Conference of Governmental Industrial Hygienists die Stoffe alphabetisch geordnet, so daß man einen gesuchten Stoff leicht auffinden kann. Einen guten Eindruck von der Gefährlichkeit der verschiedenen Gase, Dämpfe und Staubarten geben aber die folgenden Tabellen, in denen die Produkte nach ihren MAK-Werten geordnet wurden.

V. MAK-Werte für Gase und Dämpfe.

Die bei den folgenden Tabellen angegebenen „Gefahrenklassen“ haben natürlich nur relative Bedeutung; so könnte man bereits in der

Tabelle 16. Maximale Arbeitsplatzkonzentration.

MAK-Werte cm ³ /m ³	Klasse A: „Wenig gefährliche“ Stoffe
5000	Kohlendioxid
1000	Äthanol, Aceton, Pentan, Butadien, Äthylchlorid (C ₂ H ₅ Cl), Mono-fluortrichlormethan usw. (= Freonarten)
500	Benzin, Hexan bis Octan, Dichlormethan (H ₂ CCl ₂), Monochloräthylen (CH ₂ = CHCl), Trichloräthan (CCl ₃ —CH ₃)
400	Äther, Isopropanol, Äthylacetat, Cyclopropan, Cyclohexan (-en)
200	Methanol, Acetaldehyd, Methyl- bis Amylacetat, Äthylglykolmono-Äthyläther, Toluol, Xylool, Styrol, Naphtha, Dichloräthylen (CICH = CHCl), Tri-(Tetra-)chloräthylen.

¹ Es ist vielleicht ganz wichtig, darauf hinzuweisen, daß COOK einer Versicherungsgesellschaft angehört; die Werte scheinen also wohl auch finanzielle Bedeutung zu haben.

I. Klasse statt „wenig gefährliche Stoffe“ besser sagen „weniger gefährliche Stoffe“ (nämlich als die anderen).

Aceton wurde erst 1953 in die I. Gruppe der „am wenigsten belasteten Stoffe“ versetzt. 1000 ppm ist auch bei Äthanol und den „Freonarten“ erlaubt, die merkwürdigerweise in Deutschland unter der Liste 31 der Berufskrankheiten angeführt werden, obgleich sie ganz harmlos sind. Alle Stoffe, die zu anerkannten *Berufskrankheiten* führen, wurden in der Tabelle kursiv gedruckt. Bereits in den ersten Gruppen stehen einige *Halogenkohlenwasserstoffe*, die als „relativ harmlos“ bezeichnet werden können: So steht das wichtige Lösungsmittel Dichlormethan (meist bezeichnet als Methylchlorid) auf gleicher Stufe wie Benzin. Zwei andere Lösungsmittel Tri- und Tetrachloräthylen kamen bei der „Versetzung 1953“, einen Platz herauf; bisher wurde 100 ppm als Grenzkonzentration angegeben. Auch *Toluol* und *Xylool* stehen unter den weniger gefährlichen Stoffen, während sonst häufig fälschlicherweise „Benzol und seine Homologe“ gleichgesetzt werden.

Tabelle 17. *Maximale Arbeitsplatzkonzentration*.

MAK-Werte cm ³ /m ³	Klasse B: „Gefährliche“ Stoffe
100	<i>Kohlenoxyd</i> , Ammoniak, Äthylenoxyd, Dioxan, Äthylenglykolmono-äthylätheracetat, Butanol, Nitromethan (-äthan), Terpentin, Methylbutylketon, Methyl(Cyclohexanol)-on, <i>Methylchlorid</i> (CH ₃ Cl), <i>Trichlormethan</i> (CHCl ₃), <i>1,1-Dichloräthan</i> (CH ₂ -CHCl ₂), <i>1,2-Dichloräthan</i> (ClCH ₂ -CH ₂ Cl)
50	Nitropropan, (<i>Mono-</i>) <i>Dichlorbenzol</i> , <i>Allylchlorid</i> , Carbitol (Diäthylenglykol-äthyläther)
35	<i>Benzol</i>
25	<i>Tetrachlorkohlenstoff</i> (CCl ₄). Stickstoffdioxyd usw. <i>Dibromäthan</i> (BrCH ₂ -CH ₂ Br), <i>Chlorbutadien</i> , (<i>Di-</i>)Äthylamin, Äthylenglykomonomethyläther (Methylcellosolvacetat).

Auch in der 100 ppm-Gruppe stehen einige typische Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform und das erst 1953 hierher versetzte Dichloräthan (früher 75 ppm). In der 50 ppm-Gruppe stand früher Tetrachlorkohlenstoff, der jetzt weiter herabgesetzt wurde (25 ppm), also sogar noch unter das Benzol (= 35 cm³/m³). Die früher so beliebten Lösungsmittel *Benzol* und *Tetrachlorkohlenstoff* sollten in Anbetracht ihrer erheblichen chronischen Toxicität nach Möglichkeit durch technisch gleichwertige, aber weniger toxische Lösungsmittel *ersetzt* werden!

Die Klasse C enthält „sehr gefährliche“ Stoffe, die allerdings zum Teil nur wegen ihrer starken lokalen Reizwirkung hier stehen. Schwefelwasserstoff wird durch seinen typischen Geruch schon bei 1 cm³/m³ wahrgenommen. Nach ELKINS ist die MAK = 10, da bereits die Überschreitung dieser Konzentration zu Konjunktivalschädigungen führen soll.

Tabelle 18. Maximale Arbeitsplatzkonzentration.

MAK-Werte cm ³ /m ³	Klasse C: „Sehr gefährliche“ oder stark reizende Stoffe
20	Schwefelwasserstoff, Schwefelkohlenstoff, Methylbromid, Acrylnitril ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$), Nitrochlorpropan
10	Cyanwasserstoff, Schwefeldioxyd, Essigsäure, Allylalkohol (15), Nitrodichloräthan, Dichloräthyläther (15)
5	Tetrachloräthan ($\text{HCCl}_2-\text{CHCl}_2$), Äthylenchlorhydrin ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{OH}$) Phenol, Kresol, Nitrotoluol, Anilin, Dimethylanilin, Formaldehyd, Essigsauresanhydrid, Chlorwasserstoff
3	Fluorwasserstoff

Schwefeldioxyd in der Gruppe 10 ppm macht sich durch den Geruch schon bei 3—5 ppm bemerkbar, in etwas höheren Konzentrationen ist es bereits unerträglich.

Die sehr gefährlichen Halogenkohlenwasserstoffe Tetrachloräthan und Äthylenchlorhydrin sollten nur unter ganz besonderen Vorsichtsmaßnahmen technisch benutzt werden! Ob Anilin und Anilinderivate aber wirklich in diese Gruppe gehören, bliebe zu diskutieren.

Tabelle 19. Maximale Arbeitsplatzkonzentration.

MAK-Werte cm ³ /m ³	Klasse D: „Höchst gefährliche“ Stoffe
1	Chlor, Jod, Brom, Ozon (O_3), Phosgen (COCl_2), Dimethylsulfat [$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$], Chlorschwefel (S_2Cl_2), Thionylchlorid (SOCl_2), Nickelcarbonyl ($\text{Ni}(\text{CO})_4$), Nitrobenzol
0,5	Phosphortrichlorid (PCl_3), Nitroglycerin, Acrolein
0,1	Antimonwasserstoff, Fluor
0,05	Arsenwasserstoff, Phosphorwasserstoff, Selenwasserstoff

Von den „höchst gefährlichen“ Gasen der Klasse D sind nur Konzentrationen von 1 oder $< 1 \text{ cm}^3/\text{m}^3$ verträglich; wegen ihrer starken lokalen Wirkung bei den Halogenen, bei Dimethylsulfat und Phosphortrichlorid. Chronische Vergiftungen bewirken Antimon-, Arsen- und Phosphorwasserstoff, dessen Konzentration bei $0,05 \text{ cm}^3/\text{m}^3$, d. h. also bei $0,07 \gamma/\text{Liter}$ liegt. Allerdings ist nicht erwiesen, daß Phosphorwasserstoff wirklich so gefährlich ist, wie er nach der Liste der American Conference of Governmental Industrial Hygienists erscheint.

VI. MAK-Werte für Staub, Rauch und Nebel.

Während für Gase und Dämpfe die Konzentration in Kubikzentimeter je Kubikmeter angegeben wird, kann für Staub und Rauch die maximale Arbeitsplatzkonzentration nur in Milligramm je Kubikmeter

Tabelle 20. MAK-Werte für gefährliche Staub-, Rauch- und Nebelarten.

mg/m ³	
15	Zinkoxyd (ZnO), Magnesiumoxyd (MgO), Eisenoxyd (Fe ₂ O ₃)
6	Mangandioxyd (MnO ₂)
5	Cyanide (als CN), Trichlornaphthalin
2,5	Fluoride
1,5	Trinitrotoluol, Dinitrotoluol, Tetryl (= Tetranitromethylanilin)
1,0	Phosphorpentachlorid (PCl ₅), Phosphorpentasulfid (P ₂ S ₅), Chlor-diphenyl, Schwefelsäure (Nebel)
0,5	Pentachlorphenol, Pentachlornaphthalin, Arsenik (As ₂ O ₃), Antimon, Barium
0,2	o-Dinitroresol, Uranverbindungen (unlöslich)
0,15	Blei
0,1	Quecksilber, Cadmium, Phosphor, Selen, Tellur, Chromsäure und Chromat (als CrO ₃), Parathion (Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat = E 605)
0,05	Uranverbindungen (löslich)
2 γ (?)	Beryllium

festgesetzt werden, da es sich um bei Raumtemperatur feste Stoffe handelt.

Auch hier finden sich eindrucksvolle Unterschiede von den relativ harmlosen Metalloxydnebeln, die wie Zinkoxyd nur vorübergehende, akute Störungen machen, über das — erstaunlich hoch angesetzte — Mangandioxyd (Braunstein) bis zu dem (allerdings noch nicht offiziellen) Wert von 2 γ/m³ für Beryllium. Parathion und Uransalze wurden erst 1953 in die Liste aufgenommen.

Interessant ist die verschiedene Einstufung von Tri- und Pentachlorphenol bzw. -naphthalin, die bei der Pernakrankheit eine Rolle spielen (Haut- und Leberschädigungen). Daß ähnliche Halogenphenolderivate in Konzentrationen der Größenordnung 0,5 mg/m³ sogar akut pernährliche Vergiftungsbilder bei Mensch und Tier bewirken können, wissen wir aus eigenen Beobachtungen. Wir werden nach Abschluß unserer diesbezüglichen Experimente darüber berichten.

Da die angegebenen MAK-Werte sich auf die tägliche, 8 Std lange Einwirkung beziehen, können sie bei den meisten Stoffen ohne Gefahr für kurze Zeit mehr oder weniger überschritten werden. Für die verschiedenen lange, einmalige oder gar wiederholte Einwirkung höherer Konzentrationen von Gasen, Dämpfen und Nebeln aber bindende Werte hinsichtlich der Unschädlichkeit anzugeben, ist noch viel schwieriger als die Aufstellung der obigen Listen, da sich, wie bereits erwähnt, solche Konzentrationen nicht auf Grund eines „c.t.-Produktes“¹

¹ Da ein Kubikfuß das etwas ungewöhnliche Maß von 28,3 Litern darstellt, wurde es in „Anzahl von Teilchen/m³“ übersetzt. Erwähnt sei, daß 50 Mill. Teilchen/cbft ungefähr 1700 Teilchen/cm³ entsprechen; 700 und 170 Teilchen entsprechen den Werten 20 und 5 Mill./cbft.

errechnen lassen! Für jede Zeitspanne müßte ein besonderer Wert tierexperimentell und aus der Beobachtung am Arbeitsplatz festgelegt werden, was Aufgabe künftiger Untersuchungen sein muß.

VII. Problematische MAK-Werte.

a) *Mineralstaub*. Ein Problem, das dem Toxikologen etwas ferner liegt, ist die Schädigung durch Mineralstaubarten, also durch Stoffe, die nur in bestimmter Form und nur an bestimmten Stellen des Körpers lokale Veränderungen bewirken, die allerdings dann außerordentlich folgenschwer sein können. Die Sonderstellung der Mineralstaubarten liegt schon darin, daß hier nicht nur die Konzentration und Dosis, sondern neben der Teilchenanzahl die Teilchengröße (von etwa $3\text{ }\mu$) und die Teilchenoberfläche entscheidende Bedeutung gewinnen. In der offiziellen MAK-Tabelle werden daher für Mineralstaubarten keine Konzentrationen, sondern Werte von Millionen *Teilchen je Kubikfuß*¹ angegeben.

Für die typische Staublungenerkrankung, die *Silikose*, hat zweifellos die *freie Kieselsäure* besondere Bedeutung. Daher hat die American Conference of Governmental Industrial Hygienists die MAK-Werte von Mineralstauben in Abhängigkeit vom jeweiligen Gehalt an SiO_2 angegeben.

Tabelle 21. *MAK-Werte für Mineralstaubarten*.

Anzahl der Teilchen je cm^3 Luft	Staubarten
1700	Staub ohne SiO_2 (= Belästigung), Calciumcarbonat, Calciumsulfat usw., Zement, Schiefer, Silikate mit < 5% SiO_2 ; Carborund, Alund, Schmirgel
700	Talkum, Speckstein (Mg-Silikat, Mg-Al-Silikat mit < 5% SiO_2), Granit und Silikate mit 5—50% SiO_2
170	Quarz, Sand und Silikate mit > 50% SiO_2 , Asbest (Mg-Silikat!) bei 1 μ Faserlänge!

Bei *Asbest* spielt, abgesehen von der Teilchenzahl, auch die Faserlänge eine Rolle. Bei 1 μ Faserlänge sollen mehr als 175 Teilchen, bei 30 μ Faserlänge mehr als 30 Teilchen je Kubikzentimeter gefährlich sein. Zweifellos haben aber alle diese Zahlen nur ganz approximative Bedeutung. Sie können bei der langsam entstehenden, typisch chronischen Krankheit erst nach sehr langer Beobachtung bindenden Wert bekommen.

In der *Praxis* spielt allerdings die chronische Vergiftung durch SiO_2 , die Siliciumlungen oder Silikose eine viel größere Rolle als alle übrigen chemischen Schädigungen zusammengenommen! Die Bedeutung der

Silikose als wichtigster Staublungenerkrankung, die erst seit 1929 in Deutschland entschädigungspflichtig ist (anfangs nur bedingt), geht schon daraus hervor, daß 73% aller im Jahre 1950 entschädigten Berufskrankheiten Silikosefälle waren! Die Silikose ist aber keineswegs eine Berufserkrankung durch ein *neues* Produkt der *chemischen Industrie*.

b) *Allergene und cancerogene Stoffe.* Ein anderes schwieriges Problem ist die Festlegung von MAK-Werten für Allergene oder für cancerogene Stoffe wie *β-Naphthylamin*, *Benzidin*, *Toluidin* oder für *teerartige Produkte*, die sich in verschiedenen Destillaten aus Kohle, Holz oder Pflanzen, also auch im Tabakrauch befinden. Hier sollte — unter Berücksichtigung des zweifellos sehr großen individuellen Faktors — die *Konzentration* im Arbeitsraum *so niedrig wie nur irgendmöglich* gehalten werden. Wenn sich Menschen trotz Kenntnis der cancerogenen Wirkung von *Tabakrauch* in Versammlungsräumen, Eisenbahnabteilen und vor allem in ihrer eigenen Lunge chronisch eine sicher *weit über der MAK liegende Konzentration* von solchen teerartigen Stoffen (und von Nicotin) verschaffen, so ist das ihr Privatvergnügen, das durch unsere Überlegungen nicht beeinträchtigt werden soll!

Allgemein kann gesagt werden:

1. Die *MAK-Werte*, also die festgelegten Zahlen für die *maximale Arbeitsplatzkonzentration* von Gasen, Dämpfen, Nebeln und Staubarten geben einen guten Eindruck von der *Gefährlichkeit* der Produkte in gewerbetoxikologischer Hinsicht.

2. Auch in Deutschland sollten statt abwegiger, ja irreführender Bezeichnungen nur noch *MAK-Werte einheitlich in Kubikzentimeter je Kubikmeter*, für feste Stoffe in *Milligramm je Kubikmeter* angegeben werden.

3. Da die genannten MAK-Werte der „American Conference of Governmental Industrial Hygienists“ *keine absoluten Werte* sind, sollte sich auch in Deutschland ein *Gremium von Sachverständigen* bilden, das die Werte ständig den Erfahrungen anpaßt.

4. *Gewerbliche Vergiftungen* sind bereits jetzt in der chemischen Industrie außerordentlich *selten* (etwa 12 Fälle auf 10000 Versicherte!), da durch ständige gewerbetoxikologische Überwachung etwaige Gefahren neuer Stoffe rechtzeitig erkannt werden.

5. Unter Beachtung der bekannten MAK-Werte könnten durch geeignete *Sicherheitseinrichtungen* Schädigungen durch Gase, Dämpfe und Staube im Arbeitsraum praktisch vollständig vermieden werden.

Literatur.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Report of Committee of Threshold Limits. Ind. Hyg. Newsletters 7, 15 (1947). — BAADER, E. W.: Dtsch. med. Wschr. 1950, 513. — BAUER, M.: Die entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Arb. u. Gesdh., N. F. 1953, H. 50. — Safety Forum, Chem.

Eng. News 81, 2719 (1953). — COOK, W. A.: (1) Industr. Med. 14, 936 (1945). — DRINKER, P. and W. A. COOK: J. Industr. Hyg. a. Toxicol. 31, 51 (1949). — DUDLEY, H. C., and J. W. MILLER: J. Industr. Hyg. a. Toxicol. 23, 470 (1941). — *Editorial:* Lancet 1953 I, 288. — ELKINS, H. B.: The chemistry of industrial toxicology. (1) S. 221. (2) S. 219. (3) S. 222—227. New York: Wiley & Sons 1950. — FLUBY, F.: (1) Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 188, 65 (1928). — (2) Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 188, 69 (1928). — (3) Arch. Gewerbeopath. 7, 117 (1936). — (4) Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 188, 71 (1928). — (5) Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel, S. 248. Berlin: Springer 1938. — (6) Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 188, 81 (1928). — GELLING, E. M. K., and P. R. CANNON: J. Amer. Med. Assoc. 111, 919 (1938). — HEGLER, C.: Dtach. med. Wschr. 1928, 1551. — JACOBS, M. B.: The analytical chemistry of industrial poisons, hazards and solvents, S. 756—768. New York: Interscience Publishers 1949. — KOELSCH, FR.: Handbuch der Berufskrankheiten. (1) Bd. 2, S. 893. (2) Bd. 2, S. 888. Jena: Gustav Fischer 1937. — STORM VAN LEUWEN, W.: Münch. med. Wschr. 1931, 2026. — STOCK, A.: Z. angew. Chem. 42, 999 (1929).

Prof. Dr. H. OETTEL, Ludwigshafen a. Rhein,
Badische Anilin- u. Sodaefabrik A.G.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. med. H. ELBEL).

Die Veronalausscheidung bei Gesunden unter verschiedenen Bedingungen und bei Herz- und Nierenkranken.

Von

W. PAULUS und O. PRIBILLA.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. November 1953.)

Für die forensische Beurteilung von Schlafmittelvergiftungen scheint uns die Aufstellung einer Art von Bilanz wichtig. Wir haben bereits unsere Untersuchungen über den Barbituratgehalt in der Haut und in der Muskulatur mitgeteilt. Eine weitere wichtige Fragestellung stellt die Barbituratausscheidung im Urin dar. Die Literaturangaben dazu sind zum Teil recht unterschiedlich. Wir sind diesem Problem daher nachgegangen.

Unsere Versuche erstreckten sich auf die Ausscheidung des Veronals bei Gesunden und bei Herz- und Nierenkranken. Das Veronal wählten wir, weil es in hohem Maße unzersetz im Urin erscheint, und weil der quantitative Nachweis wegen seiner guten Kristallisierbarkeit leicht ist. Die Wahl des Veronals rechtfertigt sich aber nicht nur als Modell, es steht unter den Barbituratvergiftungen immer noch an der Spitze.

Die Versuchspersonen bekamen am Abend um 22 Uhr nach Entnahme einer Leerurinprobe 0,6 g Veronal. Dann wurde jeweils der Zwölf-Stunden-Urin gesammelt und getrennt untersucht. Verfolgt wurde die

Veronalausscheidung über 96 Std, so daß wir in jedem Fall 8 Zwölf-Stunden-Urine zur Verfügung hatten. Das Veronal wurde nach einem modifizierten Verfahren extrahiert und gravimetrisch bestimmt.

I. Veronalausscheidung bei Gesunden.

1. Ausscheidung unter normalen Bedingungen. In Abb. 1 ist die arithmetische Mittelkurve der Zwölf-Stunden-Mengen von 10 Personen — 6 Männern und 4 Frauen — eingezeichnet. Die Zwölf-Stunden-Ausscheidung bewegt sich danach im Mittel um 50 mg. Außerdem kann man einen Tag-Nacht-Rhythmus, d. h. ein regelmäßiges Absinken der Ausscheidung während der Nacht, beobachten. In Abb. 2 A ist die in 12 Std ausgeschiedene Veronalmenge von der eingenommenen Menge abgezogen. Man sieht, daß die Mittelkurve praktisch als eine Gerade verläuft. Das Bild läßt weiter erkennen, daß nach 96 Std zwischen etwa 56 und 82%, im Mittel etwa 72% ausgeschieden worden sind. In Abb. 1 und Tabelle 1 sind die mittleren Veronalmengen den jeweiligen mittleren Urinmengen gegenübergestellt. Wir sehen dabei, daß die Veronalausscheidung zwar von der absoluten Urinmenge unabhängig ist, daß sie aber dem Rhythmus der relativen Urinn Mengen im allgemeinen folgt. Dies spricht für die schon von HOWEN und

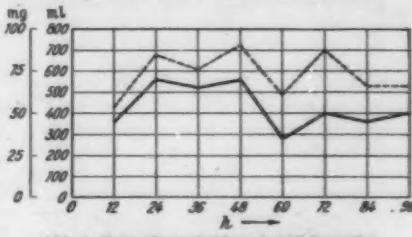


Abb. 1. Veronalausscheidung bei 10 Gesunden.
— Einzelmenge in mg; - - - Urinmenge in ml.

Tabelle 1. Urinmenge in ml und Veronalmenge in mg in 12 Stunden-Abständen.

Art des Versuches		Zeitabschnitt							
		12 Std	24 Std	36 Std	48 Std	60 Std	72 Std	84 Std	96 Std
10 Gesunde normal	Urin	430	680	610	720	490	700	530	530
	Veronal	46	70	66	69	35	50	45	48
5 Gesunde, 1stündiger Aufenthalt in der Sonne	Urin	470	460	290	420	460	540	430	730
	Veronal	50	56	33	62	56	61	47	94
5 Gesunde, 12stündige Sperrung der Flüssigkeit im Zeitabschnitt 24	Urin	380	320	220	450	290	440	340	450
	Veronal	74	59	30	55	55	65	47	75
5 Gesunde, erhöhte Flüssigkeitszufuhr im Zeitabschnitt 24	Urin	490	790	920	730	480	560	460	620
	Veronal	50	73	46	52	35	50	40	52
5 gesunde Frauen während der Menstruation	Urin	440	560	410	520	410	630	360	450
	Veronal	45	60	37	52	40	75	42	37

TATUM, sowie von KOPPANYI, MURPHY und KROP vertretene Meinung, daß die Barbituratausscheidung durch Einleitung von Diuresemaßnahmen nicht entscheidend beeinflußt werden kann.

2. Ausscheidung nach Anregung der Schweißsekretion durch Aufenthalt in der Sauna. Fünf Versuchspersonen mußten sich in der Zeit zwischen

12 Uhr und 24 Uhr 1 Std in der Sauna aufhalten. Der Schweiß mußte laufend abgetrocknet werden. Aus den Handtüchern ließ sich das Veronal extrahieren. Der quantitative Nachweis war für die vorliegende Fragestellung nicht notwendig, ist aber an sich möglich. In Abb. 2 B ist wie in Abb. 2 A von den 5 Personen die Durchschnittskurve (Kurve a) der prozentualen Ausscheidung eingesetzt, allerdings aus Gründen der Raumersparnis ohne Rücksicht auf die Ordinateneinteilung. Man kann aber den Ausscheidungsverlauf durch Vergleich mit der Kurve A sehr gut beurteilen und feststellen, daß die Ausscheidung zwischen 24 und 36 Std, dem Zeitpunkt, der dem Saunaufenthalt folgt, vermin-

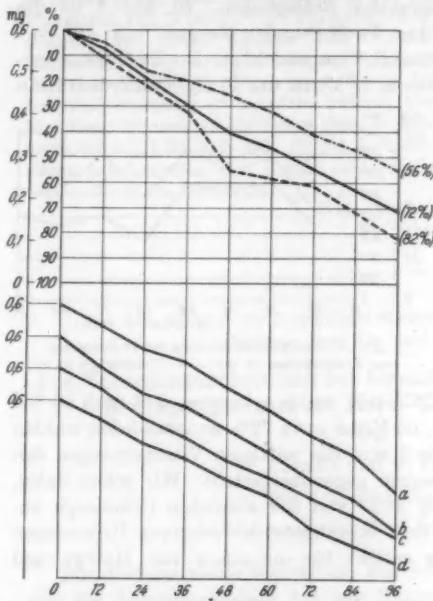


Abb. 2. Oben: Veronalausscheidung bei 10 Gesunden; prozentuale Ausscheidung. — ar. Mittelkurve; - - - bzw. - - niedrigste und höchste Ausscheidungswerte. Unten: Veronalausscheidung bei 5 Gesunden; prozentuale Ausscheidung. a einständiger Saunasaufenthalt; b 12ständige Sperrung der Flüssigkeitszufuhr; c erhöhte Flüssigkeitszufuhr; d während der Menstruation.

dert ist. Trotzdem liegt die Gesamtausscheidung der Schwankungsbreite. Auch die Urinmenge sinkt gelegentlich durch das Schwitzen ab, gleicht sich aber über eine längere Zeitspanne ebenso aus wie die Veronalausscheidung.

Das sieht man auch an Tabelle 1. Vermehrte Schweißsekretion im Abschnitt „24“ führt in der Periode „36“ zum Absinken der Urinmenge und der Veronalmenge. Im Abschnitt „96“ erfolgt dann der Ausgleich.

3. Vollkommene Sperrung der Flüssigkeitszufuhr während 12 Std (zwischen 12 Uhr und 24 Uhr, 5 Versuchspersonen). Hier sieht man

(Tabelle 1 und Abb. 2 Bb), daß die Veronalausscheidung in der dem Flüssigkeitsentzug folgenden Nacht stark absinkt. Sie beträgt im Mittel nur rund 30 mg. In der nächsten Periode steigt die Ausscheidung dann deutlich (55 mg im Mittel) an und gleicht sich im weiteren Verlauf wieder aus.

4. Veronalausscheidung bei Steigerung der Flüssigkeitszufuhr. Unsere 5 Versuchspersonen mußten zwischen 12 Uhr und 24 Uhr 4 Liter Flüssigkeit zu sich nehmen. Wir bemerkten in Abb. 2 Bc und in Tabelle 1 bei 24 Uhr eine gesteigerte Ausscheidung von etwa 75 mg, die Ausscheidung in der folgenden Nacht sinkt auf rund 50 mg im Mittel ab. Sodann gleicht sie sich aus und bewegt sich um 50 mg im Mittel.

5. Ausscheidung während der Menstruation. Da viele Selbstmorde von Frauen im Menstruationsstadium ausgeführt werden, haben wir die Veronalausscheidung während der Menstruation bei 5 Frauen untersucht (Abb. 2 Bd). In den ersten 60 Std liegt eine offenbar leicht verlangsame Ausscheidung vor, die dann in der folgenden Zeitspanne abrupt kompensiert wird, so daß der Gesamteffekt nach 96 Std gleichbleibt. Die Verlangsamung ist zwar deutlich, aber so gering, daß man an eine Toxicitätserhöhung bei der Menstruation nicht denken darf.

II. Veronalausscheidung bei Herz- und Nierenerkrankungen.

Wir suchten Kranke aus, die keine versuchsstörenden Medikamente erhielten, und gaben ihnen abends 0,6 g Veronal. Leider konnten aus therapeutischen Gründen die Versuchsbedingungen meistens nicht eingehalten werden, so daß uns schließlich nur brauchbare Werte von 5 Herzkranken und 3 Nierenkranken übrig blieben.

1. Veronalausscheidung bei 5 Herzkranken.

Fall 1. Allgemeine Arteriosklerose mit Hypertonie, Stauungsniere, dekompensierende Myocardschädigung.

Fall 2. Erhebliche Myocardschädigung (Vorhofflimmern mit regelmäßiger Kammerautomatie und unregelmäßig auftretender Extrasystolie), Kreislaufdekompenstation mäßigen Grades.

Fall 3. Totaler Block mit ADAM-STOKESCHEN Anfällen, leichte Cystitis, Myocardschädigung mit leichten Dekompressionserscheinungen.

Fall 4. Myodegeneratio cordis, Stauungsbronchitis.

Fall 5. Hyperthyreosis, Rhythmusstörungen.

Vier Fälle scheiden zunächst offensichtlich langsam aus (Abb. 3 A), der Mittelwert der Gesunden von 47% nach 60 Std wird 3mal (Fall 1, 2 und 5) erheblich unterschritten, es besteht aber auch eine gewisse Fähigkeit zum Ausgleich. Auffällig ist das Ergebnis dieser Versuche erst bei Betrachtung der Tabelle 2: Es zeigt sich eine weitgehende

Unabhängigkeit der Veronalausscheidung von der absoluten, aber auch von der relativen Urinmenge (s. besonders Fall 3). Wir sehen sowohl Verhältnisse, die der Norm ähneln (Fall 2), verminderde Urinausscheidung mit nicht entsprechend reduzierter Veronalmenge (Fall 4) und schließlich eine besonders hohe Veronalausscheidung bei äußerst geringer absoluter Urinmenge (Fall 3).

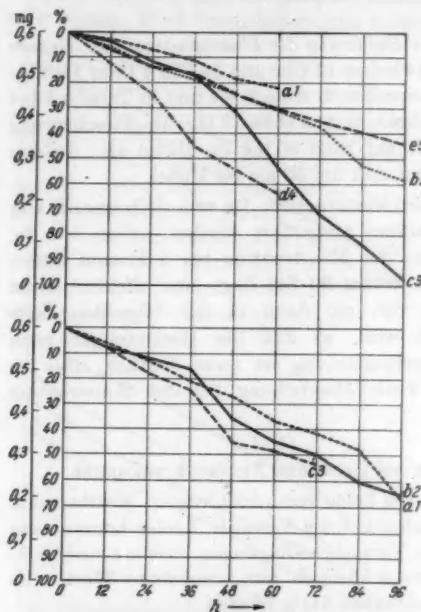


Abb. 3. Oben: Veronalausscheidung bei 5 Herzkranken; prozentuale Ausscheidung. Unten: Veronalausscheidung bei 3 Nierenkranken; prozentuale Ausscheidung.

Fall 3. Urämie bei genuiner Schrumpfniere.

Abb. 3 B gibt die 3 Ausscheidungskurven wieder. Zunächst ist eine Verlangsamung zu bemerken. Nach 24 Std werden 12, 12 und 18%, im Mittel etwa 14% ausgeschieden (Normale 19% nach 24 Std), nach 36 Std 17, 21 und 24%, im Mittel 21% (Normale 30% nach 36 Std). Wir beobachten also auch hier zunächst eine Verlangsamung. Später gleicht sich die Ausscheidung wieder aus, es kommt sogar zu einer kurz dauernden Überkompensation (nach 72 Std 42, 51 und 54%, im Mittel rund 49%, Gesunde nach 72 Std im Mittel 55%). Tabelle 2 zeigt in eklatanter Weise, daß die Urinausscheidung in keinem Verhältnis zur Veronalausscheidung steht.

Es mag ein Zufall sein, immerhin ist es recht eindrucksvoll, wie schon bei unseren 5 Fällen selbstverständlich die Urinmengen, aber auch die Veronalausscheidung und vor allem das Verhältnis dieser beiden zueinander variiert: Es gibt keinen Ausscheidungstypus der „Herzkranken“.

2. Veronalausscheidung bei 3 Nierenkranken.

Fall 1. Primäre, arteriosklerotische Schrumpfniere, allgemeine schwere Arteriosklerose mit Hypertonie, Urämie.

Fall 2. Allgemeine schwere Arteriosklerose mit Hypertonie, schwere diffuse, dekompenсирующая Myocardschädigung, genuine Schrumpfniere.

Tabelle 2. Urinmenge in ml und Veronalmenge in mg in 12 Stunden-Abständen bei 5 Herz- und 3 Nierenkranken.

Art des Versuches		Zeitabschnitt							
		12 Std	24 Std	36 Std	48 Std	60 Std	72 Std	84 Std	96 Std
<i>5 Herzkrank:</i>									
Fall 1	Urin	270	250	520	260	480	—	—	—
	Veronal	18	25	25	45	22	—	—	—
Fall 2	Urin	500	500	500	550	750	750	500	400
	Veronal	37	42	32	35	40	42	93	35
Fall 3	Urin	280	280	170	180	250	200	270	200
	Veronal	22	50	35	90	135	108	67	82
Fall 4	Urin	710	430	630	420	390	—	—	—
	Veronal	70	75	125	55	57	—	—	—
Fall 5	Urin	265	390	120	450	215	500	360	390
	Veronal	45	40	20	50	30	30	20	25
<i>3 Nierenkrank:</i>									
Fall 1	Urin	480	370	400	370	500	400	600	680
	Veronal	35	40	48	36	60	30	35	115
Fall 2	Urin	1000	250	170	270	170	210	370	330
	Veronal	45	32	27	120	57	30	67	28
Fall 3	Urin	790	800	310	310	190	290	—	—
	Veronal	47	62	42	125	20	28	—	—

Besprechung der Versuche.

Es hat sich gezeigt, daß die Veronalausscheidung bei gesunden Menschen einer recht großen Schwankungsbreite unterworfen ist. Am Anfang liegen die Werte noch einigermaßen beisammen, später streuen sie immer mehr. Bei 10 gesunden Personen liegt die Ausscheidung in 96 Std im Mittel bei 72%.

Ändert man die Versuchsbedingungen (Anregung der Schweißsekretion, vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Sperrung der Flüssigkeitszufuhr) in einem Zeitabschnitt (z. B. zwischen 12 und 24 Std), so beobachtet man unmittelbar im Anschluß eine Verlangsamung oder Steigerung der Ausscheidung, die sich jedoch später wieder ausgleicht. Unsere Versuche stimmen mit den Ergebnissen von HOWER und TATUM insofern überein, als diese durch diuretische Maßnahmen auch nur eine vorübergehende Steigerung der Barbituratausscheidung erreichten.

Unsere Versuche zeigen jedoch weiter, daß die Barbituratausscheidung keineswegs proportional der Urinmenge verläuft. Natürlich steigt die Veronalausscheidung etwas an, wenn man große Mengen Flüssigkeit gibt und die Urinmenge in 12 Std auf fast 2 Liter ansteigt. Bei Be trachtung von Tabelle 1 sieht man jedoch, daß bei dieser großen Urin-

menge die Veronalausscheidung nicht entsprechend vergrößert ist, und daß bei Urinmengen von rund 900 cm³ und 500 cm³ z. B. die Veronalmengen etwa gleich groß sind.

In der Menstruation scheint die Veronalausscheidung am Anfang verlangsamt zu sein, später gleicht sie sich wieder aus.

Bei Herzkranken ist, im ganzen gesehen, die Ausscheidung am Anfang verlangsamt. Nach 24 Std wurden im Mittel etwa 13,7% ausgeschieden, während unsere Gesunden im Mittel 19% ausschieden. Nach 48 Std betrug die Ausscheidung bei Herzkranken 30% gegenüber 41% bei den Gesunden. Es scheint sich allmählich ein Ausgleich anzubahnen, wenn man auch berücksichtigen muß, daß die Schwankungsbreite schon bei den Gesunden mit dem Fortschreiten des Versuches immer größer wurde.

Das gleiche Bild ergibt sich bei den Nierenkranken. Wir fanden nach 24 Std eine Ausscheidung von rund 14% gegenüber 19% bei den Gesunden, nach 72 Std betrug sie 49% : 55%. Die Ausscheidung gleicht sich also aus. Auch hier ist die Veronalmenge unabhängig von der Urinmenge.

Die Herz- und Nierenkranken verhielten sich also ganz ähnlich wie die gesunden Personen, bei denen wir die Ausscheidungsverhältnisse künstlich zu beeinflussen versucht haben: Nach einer leichten Schwankung — bei den Kranken im Sinne einer Verminderung — gleicht sich die Ausscheidung bald wieder aus. Immerhin lassen unsere Ergebnisse daran denken, daß Herz- und Nierenkrank — bei letzteren nahmen schon ARGY, LINEGAR und DILLE eine tiefere narkotische Wirkung an — in den ersten 36 Std besonders gefährdet sind. Vielleicht spielt die Kumulation doch eine entscheidende Teilrolle für die von uns mehrfach beobachtete Tatsache, daß Herzkranke manchmal schon in den ersten 36 Std nach Aufnahme recht kleiner Barbituratmengen sterben.

Zusammenfassung.

1. Tempo und absolute Größe der Veronalausscheidung schwanken bei Gesunden erheblich.
2. Die Ausscheidung ist von der absoluten Urinmenge weitgehend unabhängig.
3. Durch Schweißanregung, Sperrung der Flüssigkeitszufuhr, Erhöhung derselben und in der Menstruation kann vorübergehend die Ausscheidung verlangsamt bzw. beschleunigt werden. Im weiteren Verlauf gleicht sich die Ausscheidung wieder aus.
4. Bei Herz- und Nierenkranken scheint die Ausscheidung in den ersten 24—36 Std verlangsamt zu sein, gleicht sich zum Teil jedoch später durch vergrößerte Ausscheidung wieder aus. Besonders auffällig war hier die Diskrepanz zwischen Urinmenge und Ausscheidungsgröße des Barbiturates.

Literatur.

- ARGY, W. P., CH. R. LINEGAR and J. H. DILLE: J. of Pharmacol. **57**, 258 (1936). — BACHEM, C.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **63**, 228 (1910). — ERDÖS, J.: Sgl Vergift.fälle 1 (A 11), 23 (1930). — FISCHER, E., u. J. v. MERING: Ther. Gegenw. 1904, 145. — FISCHER, PH., u. J. HOPPE: Münch. med. Wschr. **1909**, 1429. — FRETWURST, F., J. HALBERKANN u. FR. REICHE: Münch. med. Wschr. **1930**, 1401. — GOWER, W. E., and A. L. TATUM: J. of Pharmacol. **37**, 481 (1929). — HALBERKANN, J., u. FR. REICHE: Münch. med. Wschr. **1927**, 1450. — KOPPANYI TH., W. S. MURPHY and ST. KROP: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **30**, 542 (1933). — KRAUTWALD, A., u. H. OETTEL: Klin. Wschr. **1937** I, 299. — REICHE, FR.: Klin. Wschr. **1926**, 2112—2113. — REICHERT, M.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **130**, 49 (1928). — PAULUS, W.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **40**, 468—471 (1951). — PAULUS, W., u. O. PRIBILLA: Sgl Vergift.fälle **14**, (D 6) 5 (1953).

Prof. Dr. W. PAULUS, Institut für gerichtliche Med. der Univ. Bonn, Wilhelmplatz 7.
Dr. O. PRIBILLA, Kiel, Hospitalstr. 42.

Betäubungsmittelsuchten und Statistik.

Von

ERWIN KOSMEHL.

(Eingegangen am 22. Januar 1954.)

Erst jetzt ist mir der Aufsatz von ARMIN LINZ im Band 14, Heft 5 des Archivs für Toxikologie bekanntgeworden. Da LINZ die Echtheit der von mir auf einer Tagung im Reichsministerium des Innern am 14. 10. 1942 bekanntgegebenen Zahlen in Zweifel zieht, können seine Ausführungen nicht unwidersprochen hingenommen werden. Ich nehme deshalb zu dem Aufsatz von LINZ wie folgt kritisch Stellung:

Ich bin erstaunt darüber, daß LINZ — soweit mir bekannt — erstmalig 10 Jahre nach der Bekanntgabe der Zahlen über kriminell Süchtige die Echtheit dieser Zahlen anzweifelt. Die enge Zusammenarbeit zwischen der von LINZ geleiteten Opiumstelle des Reichsgesundheitsamtes und der von mir geleiteten Reichszentrale zur Bekämpfung von Rauschgiftvergehen im Reichskriminalpolizeiamt brachte es mit sich, daß wir auch nach dieser Tagung häufiger Besprechungen zur Klärung grund-sätzlicher Fragen oder von Einzelfällen durchführten. Bei diesen Unterredungen hat LINZ aber niemals auch nur andeutungsweise durchblicken lassen, daß er die Richtigkeit der von mir bekanntgegebenen Zahlen bezweifle. Wäre das geschehen, so hätten vor 1945 keine Schwierigkeiten bestanden, LINZ von der Richtigkeit unserer Statistik an Hand der bei uns geführten Zentralkartei zu überzeugen.

In dieser Zentralkartei waren nach dem Stande vom 15. 9. 1942 unter anderem über 4100 Karteikarten eingelegt, die die genauen Personalien der süchtigen Rechtsbrecher, kurze Angaben über die Straftat,

das Aktenzeichen der Staatsanwaltschaft und schließlich auch Hinweise auf das verbrauchte Opiat enthielten. Es bestand also jederzeit die Möglichkeit, die Richtigkeit der Zahlen an Hand der Kartei zu überprüfen.

In meinem Vortrag habe ich darauf hingewiesen, daß es sich bei diesen Zahlen um *Mindestzahlen* handelte, da eine Meldepflicht für das gesamte damalige Reichsgebiet erst seit dem Jahre 1937 im Zuge der Vereinheitlichung der Polizei und der Schaffung einer Reichspolizei bestand. Darüber hinaus wurden bei den Landeskriminalpolizeiamttern der außerpreußischen Länder des Deutschen Reiches Karteien geführt, deren vollständige zentrale Auswertung zunächst wegen anderer vordringlicher Aufgaben und später aus kriegsbedingten Gründen nicht möglich war.

Bemerkenswerterweise verschweigt LINZ die vorstehend genannte Zahl von über 4100 süchtigen Rechtsbrechern vollständig. Wäre das nicht geschehen, so hätte sich jeder Leser seines Aufsatzes selbst davon überzeugen können, daß die von mir genannten Zahlen von-

2384 Morphinsüchtigen,
469 Dicodidsüchtigen,
465 Kokainisten,
254 Eukodalsüchtigen,
108 Dolantinsüchtigen und
84 Pervitinsüchtigen

zusammen nur 4024 süchtige Rechtsbrecher ergeben.

Damit bleibt sogar noch eine Differenz von mindestens 76 Personen offen, die sich auf die nicht genauer bestimmbarer Fälle des verwendeten Suchtmittels bezieht. Grundsätzlich erfolgte die Einreihung in eine der vorbezeichneten Gruppen nach dem Suchtmittel, das nach den kriminalpolizeilichen Erhebungen in einem Zeitraum von mehreren Monaten überwiegend genommen wurde.

LINZ irrt aber darin, wenn er die hohe Zahl der süchtigen Rechtsbrecher damit zu erklären versucht, daß nach seiner Meinung die Morphinsüchtigen 3fach gezählt wurden. Wäre diese von LINZ geäußerte Vermutung richtig, dann müßte logischerweise bei der Aufschlüsselung der Zahl von über 4100 süchtigen Rechtsbrechern eine höhere Endzahl herauskommen. Sie liegt aber darunter. Auch der Hinweis von LINZ, daß die von mir genannten Zahlen mit denen des Reichsgesundheitsamtes nicht übereinstimmen, ist nicht stichhaltig. Dem Reichskriminalpolizeiamt wurden genau so wie dem Reichsgesundheitsamt sämtliche Straffälle auf Weisung des damaligen Reichsjustizministeriums gemeldet. Diese Urteilsabschriften gingen wohl vollständig von der Staatsanwaltschaft in Berlin, bei der ein Sonderdezernat für Rauschgiftvergehen

bestand, ein. Das trifft aber nach meinen Erfahrungen auf die übrigen Staatsanwaltschaften im damaligen Reichsgebiet nicht zu.

Aus dieser Sachlage habe ich die einzige mögliche Folgerung gezogen und grundsätzlich in jedem Einzelfall eine Urteilsabschrift angefordert.

Erleichtert wurde dem Reichskriminalpolizeiamt die Erfassung aller Straffälle dadurch, daß die einzelnen Dienststellen von sich aus jeden Einzelfall zu melden hatten. Das war beim Reichsgesundheitsamt wegen des fehlenden Unterbaues nicht der Fall.

Wie schwierig z. B. die genaue zahlenmäßige Ermittlung auch nur eines Berufsstandes ist, soll an dem Beispiel der süchtigen Ärzte dargelegt werden. Bei den folgenden Zahlen bin ich allerdings restlos auf mein Gedächtnis angewiesen, so daß ich nur ungefähre Zahlen angeben kann.

Bis zum 15. 9. 1942 waren durch das Reichskriminalpolizeiamt über 900 süchtige Ärzte ermittelt. Durch die damals sehr straffe Organisation der Reichsärztekammer in München wurden nach meiner Erinnerung etwa 700 süchtige Ärzte erfaßt, während dem Reichsgesundheitsamt nur etwa 500 Ärzte bekanntgeworden sind. Bei einem Austausch der Listen mit der Reichsärztekammer in München ergab sich die erstaunliche Tatsache, daß dem Reichskriminalpolizeiamt, trotz der höheren Endzahlen, die Namen von etwa 50 süchtigen Ärzten bis dahin unbekannt waren.

Bedauerlicherweise kam es damals nicht zu einem entsprechenden Austausch der Namen mit dem Reichsgesundheitsamt, da LINZ meinen entsprechenden Vorschlag ablehnte.

Bei Berücksichtigung dieser Tatsachen ist es nicht verwunderlich, daß das Reichsgesundheitsamt geringere Zahlenwerte besaß, als das Reichskriminalpolizeiamt. Es ist aber verfehlt, die statistischen Angaben des Reichskriminalpolizeiamtes deshalb zu bezweifeln, weil die Unterlagen des Reichsgesundheitsamtes nicht den gleichen Umfang hatten.

LINZ gibt in seinem Aufsatz die nach 1945 in West-Berlin erfaßten Süchtigen mit 381 Personen an. Aus dem Hinweis, daß den Untersuchungen die Berichte der Polizei, die Gerichtsakten pp. zur Verfügung standen, ist zu folgern, daß es sich hierbei um *kriminelle* Süchtige handelt. Da LINZ in seinen weiteren Ausführungen nur noch von Süchtigen spricht, setzt er offensichtlich die Zahl der kriminellen Süchtigen mit der der Süchtigen schlechthin gleich. Eine derartige Gleichsetzung erscheint mir bedenklich, da diese Zahlen in der Praxis niemals übereinstimmen werden. Ich verweise hierbei nur auf die Statistik für das Land Nordrhein-Westfalen, in dem bis zum 31. 12. 1952 insgesamt 870 Süchtige bekanntgeworden sind. Dem steht die Zahl von 363 süchtigen Rechtsbrechern beim Landeskriminalamt in Nordrhein-Westfalen in dem

gleichen Zeitraum gegenüber. Das ergibt eine Differenz von 407 Personen. Aber selbst dann, wenn LINZ mit dieser Gleichsetzung Recht hätte, dann gibt die Zahl von 381 kriminellen Süchtigen die tatsächliche Zahl der süchtigen Rechtsbrecher nicht wieder.

Zur Begründung weise ich darauf hin, daß die Erfassung und Überführung auch nur eines süchtigen Rechtsbrechers eine ganz intensive Kleinarbeit des Rauschgiftsachbearbeiters erfordert. Oft erstrecken sich die Ermittlungen über Wochen und Monate, da die Rezepte für die Einzelpersonen mühsam aus einer Vielzahl von Apotheken zusammengetragen werden müssen. Welcher Zeitaufwand hierfür erforderlich ist, ist einleuchtend. Selbst bei der vor 1945 verhältnismäßig gut besetzten Rauschgiftstelle der Berliner Kriminalpolizei — zeitweilig waren bis 13 Beamte dort tätig — war es nicht möglich, die Überprüfungen so intensiv zu gestalten, daß ein Maximum an süchtigen Rechtsbrechern erfaßt werden konnte.

Trotz der Ausbildung von über 60 Spezialbeamten im damaligen Reichsgebiet, war es auf Grund meiner Kenntnis der Materie nicht möglich, mehr als 50% der kriminellen Suchtfälle zu erfassen. An diesem Endergebnis der Tätigkeit vor 1945 wird auch dadurch nichts geändert, daß die Ausbildung der Spezialsachbearbeiter eine Steigerung der bearbeiteten Delikte von 1939—1942 um 175% brachte.

Ich habe sehr starke Zweifel, daß heute 3 Kriminalbeamte bei 317 West-Berliner Apotheken die gleichen Erfolge haben, da es einfach zeitlich nicht möglich ist, alle 317 Apotheken mit dem vorhandenen Beamtenbestand innerhalb eines Jahres auch nur einmal zu überholen.

Damit sind aber die auf 10000 Einwohner errechneten Prozentsätze der Süchtigen (richtiger: der süchtigen Rechtsbrecher) als zu niedrig anzusehen.

Auf Seite 306 spricht LINZ aus, daß die Betäubungsmittelsuchten keine öffentliche Gefahr bilden. Diese Ansicht steht im Widerspruch zu der in der Literatur weitgehend vorherrschenden Meinung. Ich teile auch hier nicht die Meinung von LINZ.

Läßt sich die öffentliche Gefahr bei der Betäubungsmittelsucht überhaupt zahlenmäßig belegen? Wenn diese Ansicht richtig ist, wo liegt da die Grenze? LINZ nennt für West-Berlin 88 süchtige Ärzte (74 + 14). Bilden diese 88 Ärzte eine öffentliche Gefahr oder nicht? Erblickt LINZ die öffentliche Gefahr erst bei 150 süchtigen Ärzten oder sogar erst bei 300?

Ist nicht eher der Meinung beizutreten, die ärztliche Sachverständige in Hunderten von Gutachten erfolgreich vertreten haben, daß *jeder* süchtige Arzt eine öffentliche Gefahr bildet, da er täglich mit 30, 50 oder 100 Patienten zusammenkommt und ihm bei der Behandlung dieser

Patienten Kunstfehler unterlaufen können, ganz abgesehen davon, daß dem süchtigen Arzt die Einsicht fehlt, um bei der Anwendung von Betäubungsmitteln die erforderliche Zurückhaltung zu zeigen.

LINZ führt 10 Fälle an, in denen Süchtige durch Verführung anderer Süchtiger zur Sucht gekommen sind. LINZ ist selbst davon überzeugt, daß diese Zahl zu niedrig ist.

Hat LINZ recht, wenn er in der „Ansteckungsgefahr“ bei 10 Fällen keine öffentliche Gefahr erblickt? Wo sieht er auch hier die Grenze? Oder ist es nicht vielmehr so, daß allein die Möglichkeit der „Ansteckung“ schon zu denken Anlaß geben sollte, da sich dieser Vorfall zu jeder Stunde und an jedem Tage neu wiederholen kann!

LINZ widerlegt aber auch selbst die von ihm vertretene Ansicht der Verneinung einer öffentlichen Gefahr, wenn er z. B. auf S. 303 die gesamten wirtschaftlichen Folgen der Sucht von 381 Menschen auf 2 Mill. Mark schätzt. Letzten Endes gehen doch diese Kosten zu Lasten der Öffentlichkeit.

Von diesen zahlenmäßigen und wirtschaftlichen Überlegungen abgesehen, trägt das Suchtgiftproblem auch eine soziale und menschliche Seite, die meines Erachtens LINZ völlig übersieht. Hier spielt sich unter unseren Augen eine menschliche Tragödie ab, die man allerdings aus eigenster Anschauung kennen muß, um hier das menschliche Schicksal nicht mit einer Zahl abwerten zu wollen.

LINZ errechnet für Berlin einen monatlichen Zugang von „nur“ 2 Süchtigen. Ich habe schon dargelegt, daß ich diese Zahl für zu niedrig halte. Diese 2 Süchtigen ergeben im Jahr 24 Personen. Rechnet man diese Zahl auf die Bevölkerung der Bundesrepublik um, dann ergibt sich ein jährlicher Zugang von etwa 600 Personen.

In diesem Zusammenhang sei nur darauf hingewiesen, daß ich bei den von mir genannten Zahlen einen monatlichen Zugang von 34, jährlich also von 408 neu erfaßten süchtigen Rechtsbrechern errechnet hatte. Diese Zahlen bezogen sich aber auf eine Gesamtbevölkerung von 60 bis 70 Mill. Es wird mir unverständlich bleiben, daß LINZ die von mir genannten Zahlen zu hoch bezeichnet, aber auf Grund seiner eigenen Berechnungen zu einem höheren Ergebnis kommt, das er selbst aber als niedrig empfindet.

Grundsätzlich sei zu der Frage der Statistik der Süchtigen folgendes gesagt:

Es gab und gibt auch heute keine Statistik, die uns über den Umfang der Sucht genaueren Aufschluß geben könnte. Das gilt sowohl für die Zeit vor 1945 als auch danach.

Selbst die von mir genannten Zahlen über die süchtigen Rechtsbrecher können keinen Anspruch darauf erheben, daß sie den größeren

Teil der kriminellen Süchtigen umfassen. Auch heute liegen die Schwierigkeiten im Erkennen und im Erfassen des Einzelfalles. Sie sind keineswegs geringer als vor 1945. Diese Überlegungen sollten eigentlich in jedem Falle bei der Auswertung von Statistiken über die Betäubungsmittelsucht berücksichtigt werden.

Darum kann ich nur dringend davor warnen, statistische Erhebungen über die Betäubungsmittelsucht als absolute Zahlenwerte anzusehen. Sie müssen zwangsläufig zu einer oberflächlichen Beurteilung der tatsächlichen Verhältnisse führen.

Kriminalrat z. Wv. E. KOSMEHL, Düsseldorf-Unterrath,
Kleinschmitthauserweg 81.

IR

Band 15	Inhaltsverzeichnis.	Heft 1
	A. Vergiftungsfälle.	Seite
JANSCH, H., und N. WÖLKART, Zur tödlichen Pyramidonvergiftung beim Kleinkind	1	
LENDLE, L., Verdacht auf Scopolamin-Vergiftung bei Instillation von Homatropin-Augentropfen	10	
KÄMPF, W., Lorchelvergiftung (<i>Helvella esculenta</i>). Ein Beitrag zum Nachweis des Giften im Darminhalt	17	
EULNER, H.-H., Medizinale Vergiftung mit Oleum Chenopodii, kompliziert durch Chlorhydrat	20	
KOCHHEISER, P.-H., Bericht über einen Fall von Quecksilbervergiftung bei einem Kleinkind durch Genuss von weißer Quecksilberpräzipitatsalbe	22	
GERCHOW, J., und O. PRIBILLA, Tödliche Codeinvergiftung bei einem zweijährigen Kind	23	
BÜCH, O., und W. FLORANGE, Tödliche Vergiftung durch intranasale Applikation eines esterasehemmenden Schädlingsbekämpfungsmittels (Stystose?) .	28	
MALORNY, G., Toxische Anämie und beginnende Agranulocytose durch phenothiazinhaltige Wurm-Schokolade	32	
GERCHOW, J., und O. PRIBILLA, Fahrlässige Tötung mit Kieselfluorwasserstoff-säure infolge unvorschriftsmäßiger Abgabe und Aufbewahrung von Fluat .	34	
WÖLKART, N., Beitrag zum Tod durch intraveneße Benzininjektion	40	
	C. Sammelberichte.	
OETTEL, H., Gewerbliche Vergiftungen durch Gase, Dämpfe und Staubarten	42	
	D. Problematik.	
PAULUS, W., und O. PRIBILLA, Die Veronalausscheidung bei Gesunden unter verschiedenen Bedingungen und bei Herz- und Nierenkranken. Mit 3 Textabbildungen	60	
KOSMEHL, E., Betäubungsmittelsuchten und Statistik	67	

Unveränderter Nachdruck 1975

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

